

Aus dem Pharmakologischen Institut der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Direktor: Professor Dr. Kuschinsky

Über die Wirkung von Digitoxigenin
auf den Kaliumhaushalt des isolierten,
nach Langendorf perfundierten
Meerschweinchenherzens

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von
Armin Zimmermann
aus Köln

Mainz 1967



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Pharmakologischen Institut der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Direktor: Professor Dr. Kuschinsky

Über die Wirkung von Digitoxigenin
auf den Kaliumhaushalt des isolierten,
nach Langendorf perfundierten
Meerschweinchenherzens

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

Armin Zimmermann
aus Köln

Mainz 1967

Aus dem Pharmakologischen Institut der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Direktor: Professor Dr. Kuschinsky

Über die Wirkung von Digoxigenin
auf den Kaliumhaushalt des isolierten
nach Langendorf perfundierten
Meerschweinchenherzens

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz



Dekan: Professor Dr. Dr. G. Thews

Referent: Privatdozent Dr. W. Klaus

Korreferent: Professor Dr. G. Kuschinsky

Amrin Zimmermann

aus Köln

Mainz 1967

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Einleitung	2
Methodik	3
Ergebnisse	5
Seriengruppe A	5
Seriengruppe B	11
Seriengruppe C	17
Seriengruppe D	23
Diskussion	28
Methodische Probleme	28
Wirkung niedriger Digitoxigenin- konzentrationen auf den K-Gehalt	31
Wirkung hoher Digitoxigeninkon- zentrationen auf den K-Gehalt	35
Wirkung einer niedrigen Digitoxi- genindosis bei rascher Injektion	38
Wirkung von Digitoxigenin auf die Kontraktionskraft	40
Zusammenfassung	42
Literaturverzeichnis	44
Lebenslauf	48

Einleitung

Bei Patienten, die an chronischer Herzinsuffizienz verstorben waren, stellten CALHOUN u. Mitarb.¹¹ im Jahre 1930 fest, daß der Kaliumgehalt im Herzmuskel vermindert war. CALHOUN u. HARRISON¹² untersuchten daraufhin an Hunden, ob dieser Kaliumverlust durch die bei den meisten Patienten durchgeführte Therapie mit Herzglykosiden bedingt wurde. Sie fanden jedoch nur unter Einfluß toxischer Digifolindosen eine deutliche Kaliumverminderung im Herzmuskel, wogegen therapeutische Dosen keine signifikanten Veränderungen bewirkten. Seit der Veröffentlichung dieser Ergebnisse ist die Frage, ob Herzglykoside einen Kaliumverlust aus dem Herzmuskel verursachen, von vielen Untersuchern bearbeitet worden (Übersichten: GREEFF¹⁸, HAJDU u. LEONARD²³, KLAUS³¹, ROTHLIN u. TAESCHLER⁴⁶). Im Bereich toxisch wirksamer Glykosidkonzentrationen scheint das Auftreten eines Kaliumverlustes sicher nachgewiesen zu sein. Unsicher aber ist, ob auch therapeutische Dosen zu einer myocardialen Kaliumverminderung führen. Diese Frage ist insofern von Bedeutung, als einige Autoren die positiv inotrope Wirkung der Herzglykoside über eine Verminderung des intracellulären Kaliumgehaltes im Myocard zu erklären versuchten.

In einer neueren Untersuchung haben GREEFF u. Mitarb.¹⁹ isolierten, nach Langendorff perfundierten Meerschweinchenherzen kurzfristig k-Strophanthin, Digitoxin oder Digitoxigenin injiziert. Dabei zeigten sich positiv inotrope Effekte bei gleichzeitigem K-Verlust ohne Zeichen einer toxischen Wirkung im Mechanogramm. Gegen die Anordnung dieser Versuche könnte eingewendet werden, daß es durch die kurzfristige Injektion einer therapeutischen Dosis zunächst zum Anfluten zu hoher Konzentrationen in den Gefäßgebieten und infolgedessen zu einer Schädigung einiger gefäßnaher Herzmuskelbezirke kommen könnte. Dies könnte eine Abgabe von Kalium bewirken, ohne daß im Mechanogramm Zeichen einer toxischen Wirkung auftreten. Der positiv inotrope Effekt entsteht eventuell erst später, wenn die Glykoside gleichmäßig im Herzmuskel verteilt sind und dann ihre endgültige therapeutische Konzentration erreicht haben.

Um die bei rascher Injektion mögliche primär-toxische Wirkung auf gefäßnahe Herzmuskelbezirke auszuschließen, wurden in den vorliegenden Versuchen isolierten, nach Langendorff perfundierten Meerschweinchenherzen gleiche Gesamtdosen Digitoxigenin während unterschiedlicher zeitlicher Dauer infundiert. Durch die Infusion des Digitoxigenins wurde sein kurzfristiges Anfluten verhindert.

Methodik

Meerschweinchen beiderlei Geschlechts mit einem Körpergewicht von 290 - 350 Gramm wurden durch Genickschlag getötet. Das Herz wurde aus dem Thorax entfernt und in carbogendurchperlter Tyrodelösung, die auf Körpertemperatur erwärmt war, präpariert und anschließend an der Langendorffapparatur befestigt. Die Dauer zwischen Tötung der Tiere und Beginn der Perfusion betrug normalerweise 6 bis 8 Minuten. Während der Perfusion, die von der Aorta aus erfolgte, befand sich das Herz in einer feuchten Kammer, deren gedoppelte Wandung mittels eines Thermostaten konstant von Wasser durchströmt wurde, das wie die Perfusionslösung eine Temperatur von 37 Grad Celsius hatte. Die zur Perfusion verwendete Tyrodelösung hatte folgende Zusammensetzung: Cl^- 145,1; Na^+ 149,1; Ca^{++} 1,80; Mg^{++} 1,05; HCO_3^- 11,90; H_2PO_4^- 0,42 mmol/l. Die Kaliumkonzentration betrug teilweise 2,68 mmol/l, teilweise 5,36 mmol/l. Der Perfusionsdruck der ständig von Carbogen durchperlten Tyrodelösung hatte eine Höhe von 50 cm Wasser.

Nach einer Äquilibrierungsphase von 1 bis 2 Stunden Dauer und einer Vorlaufperiode von 10 Minuten wurde Digitoxigenin, das in 0,9 prozentiger Kochsalzlösung gelöst war, etwa 3 cm oberhalb der Aorta in die zufließende Tyrodelösung infundiert. Dieser Infusionsperiode folgte eine Nachlaufperiode von unterschiedlicher Dauer. Das infundierte Volumen der Digitoxigeninlösung betrug 0,26 ml/min. Es wurde mit Hilfe einer kontinuierlich arbeitenden

Pumpe konstant gehalten. Die Dauer der Digitoxigeninzufuhr war verschieden. Insgesamt wurden in den Versuchsserien I bis VI sowie VIII und IX jeweils $1,56 \times 10^{-5}$ g Digitoxigenin infundiert.

In der Serie VII wurden die Versuche in der von GREEFF u. Mitarb.¹⁹ angegebenen Weise durchgeführt: 1 nMol Digitoxigenin in 0,1 ml physiologischer Kochsalzlösung wurde mit Hilfe einer Spritze innerhalb von etwa 10 Sekunden 3 cm oberhalb der Aorta in die zufließende Tyrodelösung injiziert. Ebenfalls injiziert anstatt infundiert wurde in den Versuchen der Serien VIII und IX.

Die abfließende Tyrodelösung wurde während der Vorlauf-, Infusions- und Nachlaufperiode in einzelnen Proben in Abständen von einer Minute aufgefangen. Aus ihnen wurde die Höhe des Durchflusses durch die Koronargefäße bestimmt. Anschließend wurde der Kaliumgehalt jeder Probe flammenphotometrisch ermittelt. Die Angabe des K-Gehaltes erfolgte in Prozent, wobei der Mittelwert der Vorlaufperiode von jeweils einer Serie gleich 100 gesetzt wurde.

Die Aufzeichnung der Kontraktionen erfolgte mittels eines an der Herzspitze angebrachten Schreibhebels auf einer Rußtrommel. Die Kontraktionshöhen wurden durch Ausmessung der Mechanogramme in Abständen von einer Minute Dauer ermittelt. Die Angabe der Kontraktionshöhen erfolgte in Prozent, wobei wiederum der Mittelwert der Vorlaufperiode jeder einzelnen Serie gleich 100 gesetzt wurde. Als Kriterium einer therapeutischen Wirkung galt die Zunahme der Kontraktkionskraft des Herzens; Kriterien einer toxischen Wirkung waren Irregularitäten der Herzschläge und/oder Kontrakturen. Herzen, die nach der Äquilibrierungsphase noch unregelmäßig schlugen, wurden nicht weiter verwendet.

Zur statistischen Auswertung wurden nur die Mittelwerte ($\bar{x}$) und die Schätzung der Standardabweichung der Mittelwerte ($s_{\bar{x}}$) nach der Methode von LORD³⁸ errechnet. Von der Anwendung statistischer Tests wurde abgesehen, da die Vergleichbarkeit der Versuchsgruppen aus einer Reihe von Gründen (siehe Diskussion) nicht gegeben war. Die Arbeit wurde als eine Zusammenstellung von Serien von Einzelbeobachtungen aufgefaßt.

Ergebnisse

Seriengruppe A

Zur Seriengruppe A gehören die Versuchsserien I bis III. Die Kaliumkonzentration der dem Herzen zufließenden Tyrodelösung betrug in allen Versuchen dieser Gruppe 2,68 mMol/l.

In jedem Versuch wurden $1,56 \times 10^{-5}$ g Digitoxigenin zugeführt. Diese Digitoxigeninmenge war in physiologischer Kochsalzlösung gelöst, und zwar in 2,6 ml (Serie I), 1,3 ml (Serie II) oder 0,65 ml (Serie III). Die Geninkonzentration betrug somit in den Versuchen der Serie I 6×10^{-6} g/ml physiologischer Kochsalzlösung, in denen der Serie II 12×10^{-6} g/ml und in denen der Serie III 24×10^{-6} g/ml. Die in der Zeiteinheit wirksame Digitoxigeninkonzentration war also in den Untersuchungen der Serie II doppelt so hoch wie in denen der Serie I, in den Untersuchungen der Serie III doppelt so hoch wie in denen der Serie II und viermal so hoch wie in denen der Serie I.

	Versuche der Serien		
	I	II	III
K-Konzentration der zufließenden Tyrodelösung (in mMol/l)	2,68		
Infundierte, in physiolog. Kochsalzlösung gelöste Digitoxigeninmenge (in g)	$1,56 \times 10^{-5}$		
Volumen der infundierten digitoxigeninhaltigen Kochsalzlösung (in ml)	2,6	1,3	0,65
Digitoxigeninkonzentration (in 10^{-6} g/ml physiolog. Kochsalzlösung)	6	12	24
Dauer der Digitoxigenininfusion (in min)	10	5	2,5
Anzahl der Versuche	5		

Tabelle 1: Übersicht über die Versuchsbedingungen der zur Seriengruppe A gehörenden Versuchsserien.

Die Dauer der Digitoxigeninininfusion betrug in Serie I 10 Minuten, in Serie II 5 Minuten und in Serie III 2,5 Minuten. Zu jeder Serie wurden 5 Versuche durchgeführt.

Einen zusammenfassenden Überblick über die Versuchsbedingungen der zur Seriengruppe A gehörenden Versuchsserien gibt Tabelle 1.

Serie I

Nach Beginn der Digitoxigeninininfusion zeigte sich gegenüber den Werten der Vorperiode zunächst keine Änderung im Kaliumgehalt der abfließenden Perfusionslösung (Tab.2, Abb.1). Von der 8. Infusionsminute an trat eine kontinuierlich zunehmende K-Vermin- derung im Perfusat auf, die mit 4,9 % in der 6. Minute nach In- fusionsende am stärksten ausgeprägt war. Anschließend stieg der K-Gehalt wieder allmählich bis auf 97,1 % an.

Die Kontraktionsamplitude vergrößerte sich während der Digitoxi- geninzufuhr um maximal 48 % in der 5. Infusionsminute (Tab.9, Abb.2). In der Nachperiode verringerte sie sich bis auf 91 % am Ende der Versuchsserie. Irregularitäten traten in 2 Versu- chen auf.

Der Durchfluß durch die Koronargefäße verringerte sich während der Infusionsperiode von etwa 3,8 ml/min auf etwa 3,0 ml/min. In der Nachperiode war er auf 4,4 ml/min erhöht.

Serie II

Sofort nach Beginn der Infusionsperiode erhöhte sich der K-Ge- halt in der abfließenden Tyrodelösung (Tab.2, Abb.1). Das Maxi- mum lag mit 106,3 % in der 13. und 14. Versuchsminute. Nach Be- endigung der Digitoxigeninzufuhr folgte eine starke Verminderung, die mit 7,1 % in der 19. Minute am deutlichsten ausgeprägt war. Anschließend erhöhte sich der Kaliumgehalt im Perfusat wieder allmählich, um am Ende der Versuchszeit mit 100 % den Durch-

schnittswert der Vorperiode zu erreichen.

Die Kontraktionsamplitude verhielt sich ähnlich (Tab.9, Abb.2): Die größte Höhe lag mit 218 % in der 14. Minute. Nach einer Abflachung auf 94 % in der 23. Versuchsminute wurden am Schluß der Beobachtungszeit mit 102 % die Ausgangswerte wieder erreicht. Erhebliche Irregularitäten traten in 4 Versuchen auf, während ein Versuch keine Zeichen einer toxischen Wirkung erkennen ließ.

Der Durchfluß lag in der Vorperiode bei 4,5 ml/min, in der Infusionsperiode bei 3,5 ml/min als tiefstem und in der Nachperiode bei 5,0 ml/min als höchstem Wert.

Serie III

Der Kaliumgehalt der abfließenden Perfusionslösung stieg mit beginnender Infusionsperiode rasch an, um am Ende dieser Versuchsphase 108,5 % zu erreichen (Tab.2, Abb.1). In der darauf folgenden Nachlaufperiode erfolgte zunächst eine schnelle Verminderung auf 94,6 % als niedrigstem K-Gehalt, danach wieder eine kontinuierliche Erhöhung auf 99,7 % am Ende der Versuchszeit.

Die Kontraktionen vergrößerten sich während der Digitoxigenininfusion auf 227 %, um danach allmählich auf 93 % in der 20. Versuchsminute zurückzugehen (Tab.9, Abb.2). In der 22. Minute wurde die Ausgangshöhe von 100 % wieder erreicht. Alle Versuche dieser Serie zeigten, zum Teil in erheblichem Ausmaß, Irregularitäten.

Während der Digitoxigenineinwirkung verringerte sich der Durchfluß durch die Koronargefäße von 4,4 ml/min auf 3,5 ml/min. Im Anschluß daran stieg er zunächst auf 5,1 ml/min. Am Ende der Versuchszeit entsprachen die Werte denen der Vorperiode.

Serie n Ampl. %	I 5 48	II 5 118	III 5 126
Minute	$\bar{x}$ $s_{\bar{x}}$	$\bar{x}$ $s_{\bar{x}}$	$\bar{x}$ $s_{\bar{x}}$
1	101,9 0,9	100,5 0,5	100,3 1,0
2	99,1 0,5	99,5 0,4	100,3 0,1
3	101,9 1,9	100,4 0,9	99,7 0,1
4	99,9 0,6	100,2 0,1	101,1 1,0
5	99,5 0,0	100,2 0,1	100,0 0,3
6	100,4 0,5	100,2 0,5	100,1 0,1
7	100,2 0,5	100,2 0,5	100,0 0,1
8	100,0 0,6	99,9 0,5	99,7 0,2
9	99,6 0,8	99,7 0,2	99,9 0,3
10	99,1 0,5	100,0 0,5	99,7 0,2
11	99,1 0,8	100,9 0,5	101,3 0,9
12	98,7 0,8	101,9 1,0	103,5 0,5
13	99,5 1,0	106,3 0,9	108,5 1,6
14	100,3 1,0	106,3 0,9	105,2 1,8
15	100,3 1,0	105,5 0,6	100,2 1,6
16	100,5 1,0	105,0 1,4	96,6 1,1
17	99,5 0,9	99,8 1,6	94,6 0,7
18	98,9 0,6	94,8 0,9	95,0 0,9
19	97,9 1,6	92,9 1,4	95,2 0,9
20	97,2 1,5	93,4 1,4	95,9 1,3
21	99,2 0,8	93,7 2,1	97,0 1,1
22	96,2 1,4	94,8 2,6	98,3 0,5
23	95,6 1,0	94,8 2,6	98,3 0,5
24	95,2 1,0	97,1 2,2	97,8 0,3
25	95,3 1,0	98,6 1,3	98,1 0,3
26	95,1 1,0	98,8 1,2	98,3 0,4
27	95,2 1,0	99,6 0,7	98,6 0,7
28	95,5 1,0	100,0 0,6	98,6 0,7
29	96,7 0,5	100,0 0,6	98,6 0,7
30	97,1 0,0	99,4 0,5	99,7 0,1

Tabelle 2: Kaliumgehalte der aus isolierten, nach Langendorff perfundierten Meerschweinchenherzen abfließenden Tyrodelösung in Prozent des mittleren K-Gehaltes während der Vorperiode (1.-10. Minute), der innerhalb jeder einzelnen Serie gleich 100 gesetzt wurde. K-Bestimmung in Abständen von einer Minute. Beginn der Digitoxigeninzufuhr in der 11. Minute. Insgesamt infundierte Digitoxigeninmenge: $1,56 \times 10^{-5}$ Gramm

Serie I : Infusionsdauer 10 Minuten

Serie II : Infusionsdauer 5 Minuten

Serie III : Infusionsdauer, 2,5 Minuten

K-Konzentration der zufließenden Tyrodelösung: 2,68 mMol/l.

$\bar{x}$ = Mittelwerte, $s_{\bar{x}}$ = Schätzung der Standardabweichung der Mittelwerte (nach LORD), n = Anzahl der Versuche, Ampl.% = maximale Zunahme der Kontraktionsamplitude nach Digitoxigeninzufuhr in Prozent des Vorlaufmittelwertes jeder einzelnen Serie.

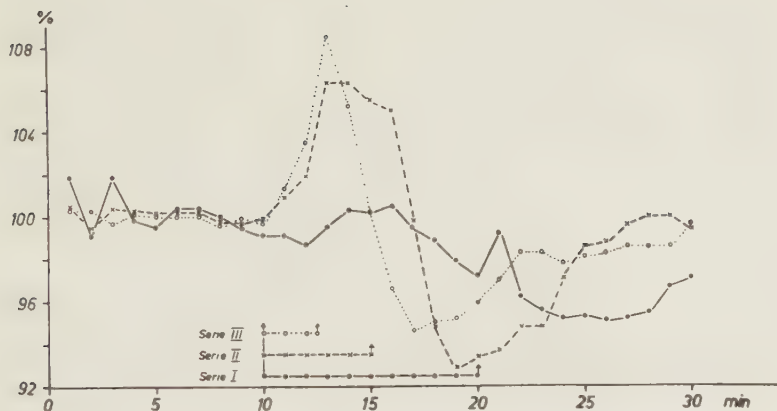


Abb.1: Wirkung von unterschiedlichen Digitoxigeninkonzentrationen auf den Kaliumgehalt der aus isolierten, nach Langendorff perfundierten Meerschweinchenherzen abfließenden Tyrodelösung. Angabe des Kaliumgehaltes in Prozent des Vorlaufmittelwertes (1.-10. Minute), der für jede Serie gleich 100 gesetzt wird. Kaliumkonzentration der zufließenden Tyrodelösung: 2,68 mMol/l. Bei gleichbleibender Dosis ($1,56 \times 10^{-5}$ g) wird die wirksame Digitoxigeninkonzentration in Serie II gegenüber Serie I und in Serie III gegenüber Serie II durch Verkürzung der Infusionsperiode von 10 Minuten (Serie I) auf 5 (Serie II) und 2,5 Minuten (Serie III) jeweils verdoppelt. Die Pfeile markieren für jede Serie Anfang und Ende der Digitoxigenininfusion in die zufließende Tyrodelösung.

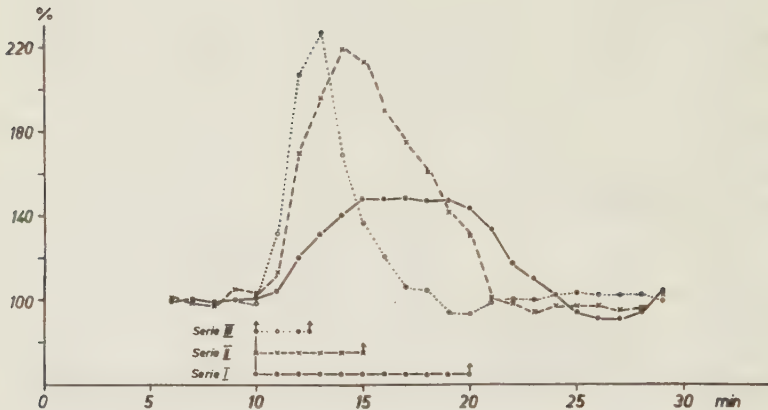


Abb.2: Wirkung von unterschiedlichen Digitoxigeninkonzentrationen auf die Kontraktionskraft von isolierten, nach Langendorff perfundierten Meerschweinchenherzen. Registrierung der Kontraktionshöhe auf einer Rußtrommel. Angabe der Kontraktionshöhe in Prozent des Vorlaufmittelwertes (6.-10.Minute), der für jede Serie gleich 100 gesetzt wird. Kaliumkonzentration der zufließenden Tyrodelösung: 2,68 mMol/l. Bei gleichbleibender Dosis ($1,56 \times 10^{-5}$ g) wird die wirksame Digitoxigeninkonzentration in Serie II gegenüber Serie I und in Serie III gegenüber Serie II durch Verkürzung der Infusionsperiode von 10 Minuten (Serie I) auf 5 (Serie II) und 2,5 Minuten (Serie III) jeweils verdoppelt. Die Pfeile markieren für jede Serie Anfang und Ende der Digitoxigenininfusion in die zufließende Tyrodelösung.

Seriengruppe B

Zur Seriengruppe B gehören die Versuchsserien IV bis VI.

Im Gegensatz zu den Versuchen der Seriengruppe A enthält die dem Meerschweinchenherzen zufließende Tyrodelösung in den Versuchen dieser Gruppe 5,36 mMol Kalium pro Liter. Die K-Konzentration war damit doppelt so hoch wie in den vorhergehenden Untersuchungen. Weitere Unterschiede in der Versuchsdurchführung bestanden gegenüber den Versuchen der Seriengruppe A nicht; es entsprachen sich jeweils

Serie I und Serie IV,
 Serie II und Serie V,
 Serie III und Serie VI.

Zu jeder Serie wurden 5 Versuche ausgeführt.

Tabelle 3 gibt einen zusammenfassenden Überblick über die Versuchsbedingungen der zur Seriengruppe B gehörenden Versuchsserien.

	Versuche der Serien		
	IV	V	VI
K-Konzentration der zufließenden Tyrodelösung (in mMol/l)	5,36		
Infundierte, in physiolog. Kochsalzlösung gelöste Digitoxigeninmenge (in g)	$1,56 \times 10^{-5}$		
Volumen der infundierten digitoxigeninhaltigen Kochsalzlösung (in ml)	2,6	1,3	0,65
Digitoxigeninkonzentration (in 10^{-6} g/ml physiolog. Kochsalzlösung)	6	12	24
Dauer der Digitoxigenininfusion (in min)	10	5	2,5
Anzahl der Versuche	5		

Tabelle 3: Übersicht über die Versuchsbedingungen der zur Seriengruppe B gehörenden Versuchsserien.

Serie IV

In der zweiten Minute nach Beginn der Digitoxigeninininfusion erfolgte eine deutliche Verminderung der K-Konzentration im Perfusat, die mit 3,8 % in der 9. Infusionsminute ihren tiefsten Wert erreichte (Tab.4, Abb.3). Nach Beendigung der Geninzufuhr trat eine Erhöhung auf 97,8 % ein. Dieser Wert änderte sich bis zum Ende der Beobachtungszeit kaum noch.

Unter dem Einfluß des Digitoxigenins erhöhte sich die Kontraktionsamplitude um 25 % (Tab.9, Abb.4). In der Nachperiode fiel sie auf 91 % ab. Einer der fünf Versuche zeigte geringfügig Irregularitäten.

Der Durchfluß durch die Koronargefäße war während der Infusionsperiode um ungefähr 1 ml auf etwa 3,5 ml/min erniedrigt. In der Nauchlaufperiode erhöhte er sich dann bis auf 5,2 ml/min.

Serie V

Während der zweiten Minute der Infusionsperiode zeigte sich zunächst eine Verminderung des Kaliumgehaltes in der abfließenden Tyrodelösung auf 98,5 % (Tab.4, Abb.3). Einem kurzen Anstieg auf 99,4 % eine Minute später folgte eine weitere Abnahme auf 97,6 % in der 17. Versuchsminute. Anschließend kam es zu einem Wiederanstieg des K-Gehaltes auf die Ausgangswerte, die mit 100,4 % in der 26. Versuchsminute erreicht wurden.

Die Kontraktionshöhe (Tab.9, Abb.4) stieg sofort nach beginnender Digitoxigeninzufuhr an. Der höchste Ausschlag wurde nach 5 Minuten mit 158 % erreicht. In der Nachperiode erfolgte eine Abflachung der Kontraktionsamplitude auf 117 %. Irregularitäten traten nur in einem Versuch in der Nachperiode auf. In einem anderen Versuch traten Irregularitäten äußerst geringfügig während der Vorperiode in Erscheinung; nach der Digitoxigeninzufuhr normalisierte sich aber der Herzschlag.

Der Durchfluß änderte sich während der Versuchszeit **stark**: Von 5,3 ml/min in der Vorperiode sank er ab auf 3,9 ml/min als nie-

drigstem Wert in der Infusionsphase. In der Nachperiode erhöhte er sich wieder auf über 5,0 ml/min.

Serie VI

Der Kaliumgehalt der abfließenden Tyrodelösung war während der Infusionsperiode erhöht (Tab.4, Abb.3). Das Maximum lag mit 2,6 Prozent in der 13. Versuchsminute. In der Nachlaufperiode verminderte sich der K-Gehalt bis auf 97,6 % in der 17. Minute. Nach weiteren 3 Minuten wurden wieder 99,0 % erreicht. Bis zum Ende der Beobachtungszeit änderten sich die Werte dann kaum noch.

Die Kontraktionsamplitude vergrößerte sich unter Einfluß des Digitoxigenins kontinuierlich auf 167 %. In der Nachlaufperiode verringerte sie sich dann innerhalb von drei Minuten auf 95 %, um für die restliche Zeit auf dieser Höhe zu bleiben (Tab.9, Abb. 4). Nur in 2 der 5 Versuche kam es zu Irregularitäten, die zudem gering waren.

Der Durchfluß betrug zunächst 4,0 ml/min, fiel dann während der Digitoxigeninzufuhr auf 3,0 ml/min ab und erreichte über 4,7 ml pro Minute nach 26 Versuchsminuten wieder 4,0 ml/min.

Serie n Ampl. %	IV 5 25		V 5 58		VI 5 67	
Minute	$\bar{x}$	$s_{\bar{x}}$	$\bar{x}$	$s_{\bar{x}}$	$\bar{x}$	$s_{\bar{x}}$
1	100,8	0,5	99,8	0,3	100,2	1,3
2	100,0	0,5	99,8	0,3	99,8	0,2
3	100,2	0,9	99,8	0,3	100,9	0,0
4	100,6	0,4	99,8	0,3	100,5	0,7
5	100,2	0,6	99,8	0,3	100,2	0,3
6	99,7	0,8	99,8	0,9	98,5	1,4
7	99,7	0,5	99,2	0,7	99,9	0,2
8	100,1	0,2	101,1	1,3	100,2	0,4
9	99,0	0,8	99,9	0,2	99,9	0,6
10	100,3	0,2	100,4	0,3	100,5	0,7
11	100,4	0,3	99,6	0,6	101,5	0,3
12	98,8	0,4	98,5	0,9	101,2	0,7
13	98,4	0,2	99,4	1,1	102,6	0,9
14	98,3	0,3	99,1	0,8	102,0	0,4
15	98,5	0,5	98,8	0,8	99,9	0,7
16	98,0	0,5	98,9	0,6	98,0	0,6
17	98,1	0,5	97,6	0,3	97,6	0,6
18	97,7	0,5	98,4	0,8	97,9	1,0
19	96,2	1,5	98,4	0,6	98,6	0,6
20	97,1	0,7	98,8	0,2	99,0	0,3
21	97,8	0,5	98,9	0,3	99,4	0,7
22	97,8	0,6	99,5	0,4	99,2	0,5
23	97,8	0,6	99,8	0,6	100,0	0,2
24	98,1	0,5	99,4	0,6	100,0	0,3
25	97,2	0,6	99,4	0,6	100,0	0,2
26	98,2	0,7	100,4	1,1	100,2	0,3
27	97,8	0,6	100,4	1,1	99,7	0,5
28	97,8	0,5	100,2	1,3	99,6	0,5
29	98,5	0,8	100,2	1,3	99,4	1,5
30	99,9	0,5			99,0	0,1

Tabelle 4: Kaliumgehalte der aus isolierten, nach Langendorff perfundierten Meerschweinchenherzen abfließenden Tyrodelösung in Prozent des mittleren K-Gehaltes während der Vorperiode (1.-10. Minute), der innerhalb jeder einzelnen Serie gleich 100 gesetzt wurde. K-Bestimmungen in Abständen von einer Minute. Beginn der Digitoxigeninzufuhr in der 11. Minute. Insgesamt infundierte Digitoxigeninmenge: $1,56 \times 10^{-5}$ Gramm.

Serie IV : Infusionsdauer 10 Minuten

Serie V : Infusionsdauer 5 Minuten

Serie VI : Infusionsdauer 2,5 Minuten

K-Konzentration der zufließenden Tyrodelösung: 5,36 mMol/l.

$\bar{x}$ = Mittelwerte, $s_{\bar{x}}$ = Schätzung der Standardabweichung der Mittelwerte (nach LORD), n = Anzahl der Versuche, Ampl. % = maximale Zunahme der Kontraktionsamplitude nach Digitoxigeninzufuhr in Prozent des Vorlaufmittelwertes jeder einzelnen Serie.

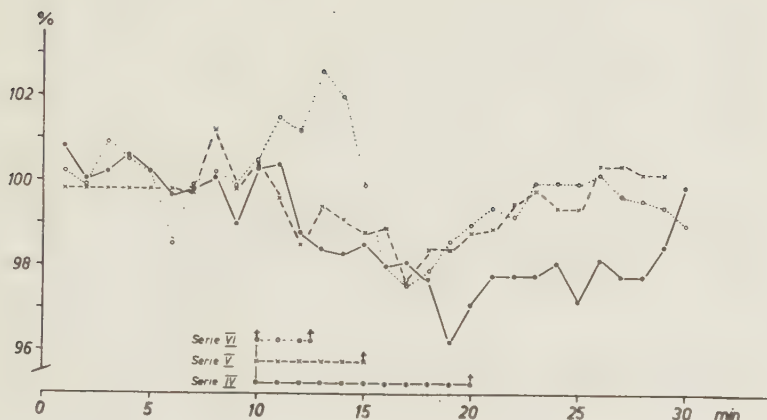


Abb. 3: Wirkung von unterschiedlichen Digitoxigeninkonzentrationen auf den Kaliumgehalt der aus isolierten, nach Langendorff perfundierten Meerschweinchenherzen abfließenden Tyrodelösung. Angabe des Kaliumgehaltes in Prozent des Vorlaufmittelwertes (1.-10. Minute), der für jede Serie gleich 100 gesetzt wird. Kaliumkonzentration der zufließenden Tyrodelösung: $5,36 \text{ mNol/l}$. Bei gleichbleibender Dosis ($1,56 \times 10^{-5} \text{ g}$) wird die wirksame Digitoxigeninkonzentration in Serie V gegenüber Serie IV und in Serie VI gegenüber Serie V durch Verkürzung der Infusionsperiode von 10 Minuten (Serie IV) auf 5 (Serie V) und 2,5 Minuten (Serie VI) jeweils verdoppelt. Die Pfeile markieren für jede Serie Anfang und Ende der Digitoxigenininfusion in die zufließende Tyrodelösung.

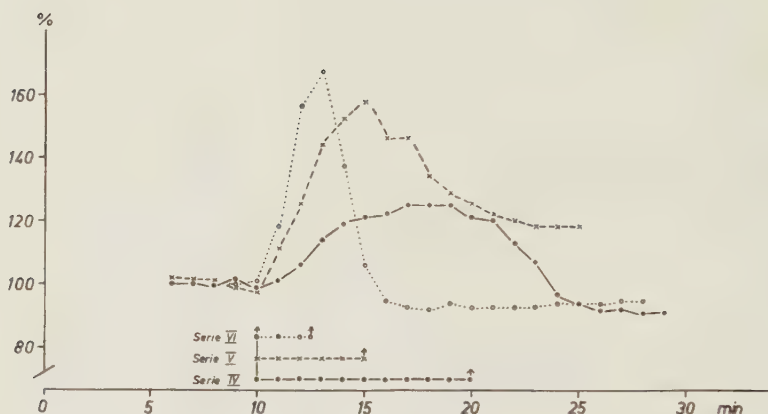


Abb. 4: Wirkung von unterschiedlichen Digitoxigeninkonzentrationen auf die Kontraktionskraft von isolierten, nach Langendorff perfundierten Meerschweinchenherzen. Registrierung der Kontraktionshöhe auf einer Fußtrommel. Angabe der Kontraktionshöhe in Prozent des Vorlaufmittelwertes (6.-10. Minute), der für jede Serie gleich 100 gesetzt wird. Kaliumkonzentration der zufließenden Tyrodelösung: 5,36 mMol/l. Bei gleichbleibender Dosis ($1,56 \times 10^{-5}$ g) wird die wirksame Digitoxigeninkonzentration in Serie V gegenüber Serie IV und in Serie VI gegenüber Serie V durch Verkürzung der Infusionsperiode von 10 Minuten (Serie IV) auf 5 (Serie V) und 2,5 Minuten (Serie VI) jeweils verdoppelt. Die Pfeile markieren für jede Serie Anfang und Ende der Digitoxigenininjektion in die zufließende Tyrodelösung.

Seriengruppe C

Die Seriengruppe C umfaßt die Versuchsserien VII bis IX.

In den 6 Versuchen der Serie VII wurden in der von GREEFF u. Mitarb.¹⁹ angegebenen Weise $3,745 \times 10^{-7}$ g Digitoxigenin (1 nMol), die in 0,1 ml physiologischer Kochsalzlösung gelöst waren, innerhalb von 10 Sekunden etwa 3 cm oberhalb der Aorta in die dem Herzen zufließende Tyrodelösung injiziert. Die Kaliumkonzentration dieser Tyrodelösung betrug 2,68 mMol/l.

In den Versuchen der Serie VIII wurden in der gleichen Weise und im gleichen Zeitraum $1,56 \times 10^{-5}$ g Digitoxigenin, gelöst in 0,65 ml physiologischer Kochsalzlösung, injiziert. Die Kaliumkonzentration der Perfusionslösung betrug in den 5 Versuchen dieser Serie 2,68 mMol/l.

Die 4 Versuche der Serie IX unterschieden sich nur durch die auf 5,36 mMol/l verdoppelte K-Konzentration in der verwendeten Tyrodelösung gegenüber den Versuchen der Serie VIII. Alle anderen Bedingungen waren unverändert.

Einen zusammenfassenden Überblick über die Versuchsbedingungen der zur Seriengruppe C gehörenden Versuchsserien gibt Tabelle 5.

	Versuche der Serien		
	VII	VIII	IX
K-Konzentration der zufließenden Tyrodelösung (in mMol/l)	2,68		5,36
Infundierte, in physiolog. Kochsalzlösung gelöste Digitoxigeninmenge (in 10^{-7} g)	3,75	156	
Volumen der infundierten digitoxigeninhaltigen Kochsalzlösung (in ml)	0,1	0,65	
Dauer der Digitoxigeninjektion (in sec)	10		
Anzahl der Versuche	6	5	4

Tabelle 5: Übersicht über die Versuchsbedingungen der zur Seriengruppe C gehörenden Versuchsserien.

Serie VII

Der Kaliumgehalt des Perfusates stieg in der zweiten Minute nach der Digitoxigenininjektion auf 101,6 % (Tab.6, Abb.5). Danach folgte eine Verminderung auf 98,8 % in der 15. Versuchsminute (5. Minute nach der Injektion), die sich bis zum Ende der Versuchszeit nur noch geringfügig änderte.

Der positiv inotrope Effekt erreichte mit einer Kontraktionshöhe von 112 % sein Maximum unmittelbar nach der Digitoxigenininjektion in der 11. Versuchsminute. Während der nächsten 5 Minuten folgte eine fortschreitende Verminderung der Kontraktionsamplitude auf 100 %. Danach vergrößerte sich die Amplitude wieder langsam: Während 12 Minuten stieg sie allmählich auf 105 % an. Diese Höhe wurde zuletzt beobachtet (Tab.9, Abb.6). In einem Versuch zeigten sich Irregularitäten, die von Versuchsbeginn bis vier Minuten nach Digitoxigeningabe vorhanden waren.

Nach der Injektion trat eine Durchflußverringerung von etwa 0,5 ml/min ein. In der Vorperiode betrug der Durchfluß ungefähr 3,7 ml/min, in der Nachperiode 3,5 - 3,8 ml/min.

Serie VIII

In der ersten Minute nach der Injektion (11. Versuchsminute) fiel die Kaliumkonzentration in der abfließenden Perfusionslösung auf 96,6 % ab, stieg dann aber steil über 114,8 % auf 115,4 % in der dritten Minute nach der Injektion an (Tab.6, Abb.5). Es folgte ein rascher Abfall auf 92,6 % in der 17. Versuchsminute. In den restlichen 13 Minuten näherte sich der K-Gehalt langsam wieder den Ausgangswerten.

Die Kontraktionshöhe stieg nach einer kurzfristigen Verringerung auf 238 % an. Dieses Maximum lag in der 12. Minute. Während der folgenden 11 Minuten verringerte sich die Höhe konstant bis auf 84 % (Tab.9, Abb.6). Danach zeigte sich ein geringer Wiederanstieg. In allen Versuchen traten ausgeprägte

Irregularitäten und Kontrakturen im Mechanogramm auf.

Der Durchfluß lag in der Vorperiode bei 3,4 ml/min, nach der Injektion bei 2,8 und nach 15 Versuchsminuten bei 4,2 ml/min. Bei Versuchsende betrug er wieder 2,8 ml/min.

Serie IX

Während der 11. Versuchsminute (1. Minute nach der Injektion) war der Kaliumgehalt in der aufgefangenen Perfusionslösung auf 93,7 % erniedrigt (Tab.6, Abb.5). Innerhalb der nächsten zwei Minuten folgte eine rasche Erhöhung, wodurch in der 13. Versuchsminute mit 103,8 % die höchste K-Konzentration in der abfließenden Tyrodelösung erreicht wurde. Anschließend kam es zu einer Verminderung auf 95,7 % nach 16 und einem Wiederanstieg auf Werte um 100 % nach 25 Versuchsminuten.

Die Kontraktionshöhe betrug in der 13. Minute 241 %, in der 19. Minute 87 % und in der 30. Versuchsminute 94 % (Tab.9, Abb.6). In allen Versuchen traten Irregularitäten auf, die aber nicht so stark ausgebildet waren wie in den Mechanogrammen der vorhergehenden Serie.

Der Durchfluß durch die Koronargefäße erreichte in der Vorperiode eine Höhe von etwa 3,0 ml/min. Nach der Digitoxigenininjektion sank er auf 2,5 ml/min und stieg danach bis auf 3,6 ml pro Minute an.

Serie n Ampl. %	VII 6 12		VIII 5 138		IX 4 141	
Minute	$\bar{x}$	$s_{\bar{x}}$	$\bar{x}$	$s_{\bar{x}}$	$\bar{x}$	$s_{\bar{x}}$
1	101,4	0,3	99,6	0,1	100,4	0,3
2	100,2	0,3	99,9	0,2	100,7	0,3
3	100,1	0,2	100,0	0,3	99,9	0,5
4	100,6	0,2	100,3	0,3	99,8	0,4
5	99,9	0,1	100,1	0,4	100,2	0,4
6	99,3	0,2	100,1	0,3	99,6	0,2
7	99,6	0,3	99,6	0,2	99,9	0,3
8	99,3	0,3	100,2	0,5	99,9	0,2
9	99,4	0,3	100,0	0,4	100,0	0,1
10	100,0	0,3	100,1	0,5	99,6	0,2
11	100,3	0,3	96,6	1,4	93,7	1,0
12	101,6	0,5	114,8	2,3	102,1	1,3
13	101,5	0,2	115,4	2,7	103,8	1,1
14	99,8	0,8	106,7	3,1	98,6	0,4
15	98,8	0,4	99,4	1,2	95,8	0,3
16	99,2	0,4	95,7	1,3	95,7	0,6
17	99,5	0,3	92,6	1,3	96,6	1,7
18	99,4	0,1	94,0	1,9	97,4	1,2
19	99,4	0,1	93,1	1,8	98,6	1,9
20	99,4	0,3	94,0	1,2	97,9	1,3
21	99,6	0,6	95,2	1,0	98,7	1,0
22	99,9	0,6	95,7	1,1	99,0	0,6
23	99,7	0,5	97,1	1,0	98,6	1,0
24	99,7	0,5	98,1	0,6	99,0	0,5
25	99,6	0,6	98,6	0,8	99,3	0,9
26	99,8	0,6	99,1	1,0	101,2	1,5
27	100,4	0,6	98,6	0,4	100,0	0,4
28	99,5	0,6	99,5	0,3	99,7	0,6
29	99,8	0,6	99,3	0,4	100,5	1,2
30	99,6	0,6	99,6	0,4	100,4	1,2

Tabelle 6: Kaliumgehalte der aus isolierten, nach Langendorff perfundierten Meerschweinchenherzen abfließenden Tyrodelösung in Prozent des mittleren K-Gehaltes der Vorperiode (1.-10. Minute), der innerhalb jeder einzelnen Serie gleich 100 gesetzt wurde. K-Bestimmungen in Abständen von einer Minute. Digitoxigenininjektion zu Beginn der 11. Minute. Injizierte Digitoxigeninmenge und K-Konzentration der zufließenden Tyrodelösung:

Serie VII : $3,745 \times 10^{-7}$ Gramm; 2,68 mMol K pro Liter,

Serie VIII : $1,56 \times 10^{-5}$ Gramm; 2,68 mMol K pro Liter,

Serie IX : $1,56 \times 10^{-5}$ Gramm; 5,36 mMol K pro Liter.

$\bar{x}$ = Mittelwerte, $s_{\bar{x}}$ = Schätzung der Standardabweichung der Mittelwerte (nach LORD), n = Anzahl der Versuche, Ampl. % = maximale Zunahme der Kontraktionsamplitude nach Digitoxigenininjektion in Prozent des Vorlaufmittelwertes jeder einzelnen Serie.

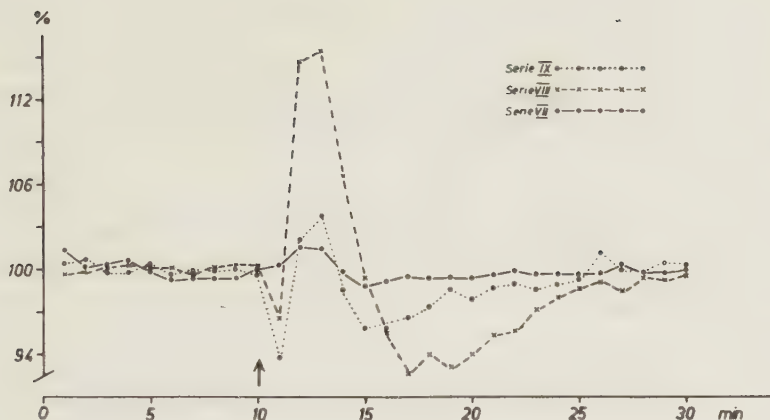


Abb. 5: Änderung des Kaliumgehaltes der aus isolierten, nach Langendorff perfundierten Meerschweinchenherzen abfließenden Tyrodelösung nach kurzfristiger Digitoxigenininjektion. Angabe des Kaliumgehaltes in Prozent des Vorlaufmittelwertes (1.-10. Minute), der für jede Serie gleich 100 gesetzt wird. Injizierte Digitoxigenindosis und Kaliumkonzentration der dem Herzen zufließenden Tyrodelösung:

Serie VII : $3,745 \times 10^{-7}$ Gramm; 2,68 mMol K pro Liter,

Serie VIII : $1,56 \times 10^{-5}$ Gramm; 2,68 mMol K pro Liter,

Serie IX : $1,56 \times 10^{-5}$ Gramm; 5,36 mMol K pro Liter.

Der Pfeil markiert den Zeitpunkt der Digitoxigenininjektion in die zufließende Tyrodelösung.

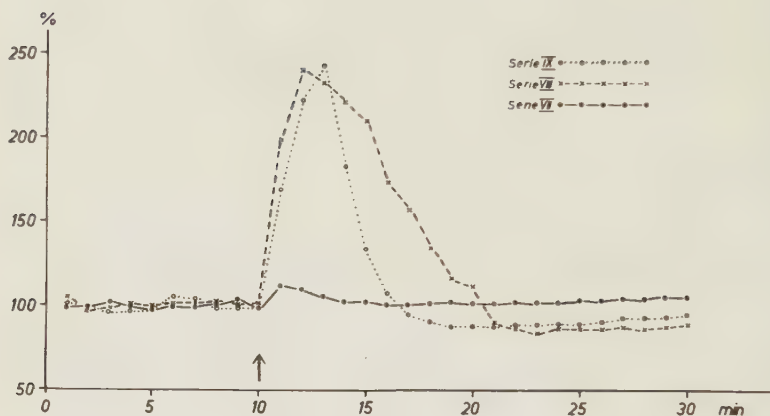


Abb. 6: Änderung der Kontraktionskraft von isolierten, nach Langendorff perfundierten Meerschweinchenherzen nach kurzfristiger Digitoxigenininjektion. Registrierung der Kontraktionshöhe auf einer Rußstrommel. Angabe der Kontraktionshöhe in Prozent des Vorlaufmittelwertes (1.-10. Minute), der für jede Serie gleich 100 gesetzt wird. Injizierte Digitoxigenindosis und Kaliumkonzentration der dem Herzen zufließenden Tyrodelösung:

Serie VII : $3,745 \times 10^{-7}$ Gramm; 2,68 mMol K pro Liter,

Serie VIII : $1,56 \times 10^{-5}$ Gramm; 2,68 mMol K pro Liter,

Serie IX : $1,56 \times 10^{-5}$ Gramm; 5,36 mMol K pro Liter.

Der Pfeil markiert den Zeitpunkt der Digitoxigenininjektion in die zufließende Tyrodelösung.

Seriengruppe D

Zur Seriengruppe D gehören die Versuchsserien X und XI. In allen Versuchen dieser Gruppe betrug die K- Konzentration der dem Herzen zufließenden Tyrodelösung 2,68 mMol/l.

In den 3 Versuchen der Serie X wurde das Verhalten der perfundierten Meerschweinchenherzen beobachtet, ohne daß eine Infusion oder Injektion in die zufließende Tyrodelösung erfolgte.

Zusätzlich wurden in den 3 Versuchen der Serie XI während 10 Minuten jeweils 0,25 ml physiologischer Kochsalzlösung pro Minute in die zufließende Tyrodelösung infundiert. Das insgesamt zugeführte Volumen an Kochsalzlösung betrug somit 2,5 ml pro Versuch.

Einen zusammenfassenden Überblick über die Versuchsbedingungen der zur Seriengruppe D gehörenden Versuchsserien gibt Tabelle 7.

	Versuche der Serien	
	X	XI
K-Konzentration der Tyrodelösung (in mMol/l)	2,68	
Zugeführte Digitoxigeninmenge	0	
Volumen der infundierten physiolog.NaCl-Lösung(in ml)	0	2,5
Dauer der Infusion der Kochsalzlösung (in min)	0	10
Anzahl der Versuche	3	

Tabelle 7: Übersicht über die Versuchsbedingungen der zur Seriengruppe D gehörenden Versuchsserien.

Serie X

Während der 30 Minuten dauernden Beobachtungszeit änderte sich der K-Gehalt in der abfließenden Tyrodelösung kaum (Tab.8, Abb. 7). Die Kaliumkonzentrationen schwankten lediglich zwischen Werten von 100,8 % (21. Minute) und 99,2 % (13. und 14. Minute).

Im Mechanogramm (Tab.9, Abb.7) trat eine allmähliche Abnahme der Kontraktionshöhe ein, die dadurch am Ende der Versuchszeit nur noch 94 % betrug. Für die Dauer von etwa einer halben Minute zeigte ein Versuch geringgradig Irregularitäten.

Serie XI

In der 2. Minute nach Beginn der Zufuhr physiologischer Kochsalzlösung fiel der Kaliumgehalt des aufgefangenen Perfusates auf 97,5 % ab. Nach einem weiteren, langsameren Abfall wurde in der 6. und 7. Infusionsminute der niedrigste K-Gehalt mit 95,7 % gefunden (Tab.8, Abb.7). Bis zum Ende der Infusionsperiode erhöhte sich die K-Konzentration wieder gering auf 96,2 Prozent; in der Nachperiode stiegen die Werte innerhalb von 3 Minuten auf über 99,0 % an und erreichten damit praktisch wieder die Werte der Vorperiode. Geringe Schwankungen um etwa 1 % blieben bis zum Versuchsende erhalten.

Die Kontraktionshöhe nahm während und nach der Zufuhr der Kochsalzlösung ab (Tab.9, Abb.7). Nach einem raschen, steilen Abfall auf 83 % in der 11. Versuchsminute sank sie weiter auf 73 Prozent in der 17. bis 19. Minute. In der 22. Minute folgte ein Anstieg auf 93 %. Anschließend fiel die Kontraktionsamplitude jedoch nochmals auf 88 % ab. Ein Versuch zeigte geringe Irregularitäten innerhalb einer halben Minute.

Der Durchfluß durch die Koronargefäße war während der gesamten Versuchsdauer praktisch unverändert. Die Werte schwankten zwischen 4,6 und 4,9 ml/min.

Serie n Ampl. %	X 3 -7		XI 3 -27	
Minute	$\bar{x}$	$s_{\bar{x}}$	$\bar{x}$	$s_{\bar{x}}$
1	100,7	0,2	100,7	0,3
2	100,4	0,5	100,1	0,5
3	99,7	0,8	99,9	0,2
4	100,5	0,3	100,1	0,6
5	99,9	0,2	99,8	0,4
6	99,4	0,6	99,6	0,4
7	100,3	0,7	100,4	0,3
8	99,7	0,2	99,7	0,5
9	100,0	0,4	99,6	0,2
10	99,4	0,5	100,2	0,5
11	99,4	0,1	100,2	0,5
12	99,9	0,5	97,5	0,6
13	99,2	0,3	96,5	0,9
14	99,4	0,5	96,6	1,4
15	99,5	0,9	96,3	1,1
16	99,2	0,8	95,7	1,4
17	99,5	1,2	95,7	1,4
18	99,5	1,2	97,7	2,1
19	100,5	1,0	96,0	1,7
20	99,4	0,5	96,2	1,2
21	100,8	1,8	97,1	1,2
22	100,3	1,0	98,8	0,4
23	100,0	1,3	99,1	0,5
24	100,2	1,3	99,3	0,5
25	100,0	1,5	99,1	0,5
26	99,7	1,8	99,6	0,2
27	100,6	1,5	99,2	1,0
28	99,8	2,0	100,1	0,8
29	99,8	1,5	99,7	0,8
30	100,3	1,3	99,1	0,5

Tabelle 8: Kaliumgehalte der aus isolierten, nach Langendorff perfundierten Meerschweinchenherzen abfließenden Tyrodelösung in Prozent des mittleren K-Gehaltes während der Vorperiode (1.-10. Minute), der innerhalb jeder einzelnen Serie gleich 100 gesetzt wurde. K-Bestimmungen in Abständen von einer Minute.

Serie X : lediglich Perfusion mit Tyrodelösung.

Serie XI : zusätzlich Infusion von 2,5 ml physiologischer Kochsalzlösung (11.-20.Minute).

K-Konzentration der zufließenden Tyrodelösung: 2,68 mMol/l.

$\bar{x}$ = Mittelwerte, $s_{\bar{x}}$ = Schätzung der Standardabweichung der Mittelwerte (nach LORD), n = Anzahl der Versuche, Ampl.% = maximale Abnahme der Kontraktionsamplitude in Prozent des Vorlaufmittelwertes jeder einzelnen Serie.

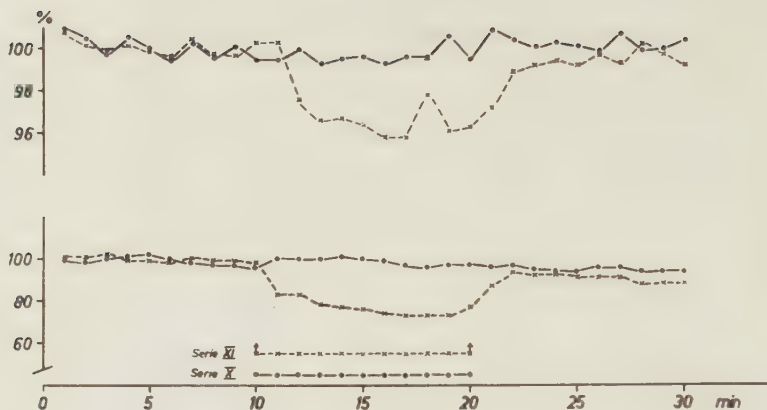


Abb.7: Obere Bildhälfte: Kaliumgehalte der aus isolierten, nach Langendorff perfundierten Meerschweinchenherzen abfließenden Tyrodelösung in Prozent des mittleren Kaliumgehaltes der Vorperiode (1.-10.Minute), der für jede Serie gleich 100 gesetzt wird. Kaliumkonzentration der zufließenden Tyrodelösung: 2,68 mMol/l.

Serie X : lediglich Perfusion mit Tyrodelösung.

Serie XI : zusätzlich Infusion von 2,5 ml physiologischer Kochsalzlösung während der 11.-20.Minute (markiert durch Pfeile).

Untere Bildhälfte: Zugehörige Kontraktionshöhen. Registrierung auf einer Rußtrommel. Angabe der Kontraktionshöhen in Prozent des Vorlaufmittelwertes (1.-10.Minute), der für jede Serie gleich 100 gesetzt wird.

Gruppe	A			B			C			D	
Serie	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI
n	5			5			6	5	4	3	
K	*			**			*	*	**	*	
D	++			++			+	++	++	o	oo
t	1o	5	2,5	1o	5	2,5	o,17			-	1o
Minute											
1.-1o.	1oo	1oo	1oo	1oo	1oo	1oo	1oo	1oo	1oo	1oo	1oo
11	1o4	113	131	1o1	111	118	112	198	168	1oo	83
12	12o	169	2o6	1o6	125	156	1o9	238	221	1oo	83
13	131	195	226	114	144	167	1o5	231	241	1oo	78
14	14o	218	168	119	152	137	1o2	22o	182	1o1	77
15	148	212	136	121	158	1o6	1o2	2o8	133	1oo	76
16	148	189	12o	122	146	95	1oo	173	1o7	99	74
17	148	174	1o6	125	146	93	1oo	156	94	97	73
18	147	16o	1o4	125	134	92	1o1	134	9o	96	73
19	147	141	94	125	129	94	1o2	116	87	97	73
2o	143	13o	93	121	125	93	1o1	111	87	97	77
21	133	1o1	99	12o	122	93	1o1	9o	87	96	87
22	117	98	1oo	113	12o	93	1o2	86	87	97	93
23	11o	94	1oo	1o7	118	93	1o2	84	88	95	92
24	1o2	97	1o2	97	118	94	1o2	86	89	94	92
25	94	97	1o3	94	118	94	1o3	86	89	93	92
26	91	97	1o2	92		94	1o3	86	9o	96	91
27	91	95	1o2	92		95	1o4	87	92	96	91
28		96	1o2	91		95	1o4	86	92	94	88
29		1o2	1o2	91			1o5	87	93	94	88
3o							1o5	89	94	94	88

Tabelle 9: Änderung der Kontraktionsamplituden von isolierten, nach Langendorff perfundierten Meerschweinchenherzen in Prozent der mittleren Amplitudenhöhe der Vorperiode (1.-1o. Minute), die innerhalb jeder einzelnen Serie gleich 1oo gesetzt wurde. Die Berechnung erfolgte nach Ausmessung der Kontraktionshöhen im Mechanogramm für Abstände von jeweils einer Minute. Die Digitoxigeninzufuhr erfolgte mit Beginn der 11. Minute während unterschiedlicher zeitlicher Dauer.

n = Anzahl der Versuche pro Serie, K = Kaliumkonzentration der zufließenden Tyrodelösung (* = 2,68 mMol/l, ** = 5,36 mMol/l), D = insgesamt zugeführte Digitoxigeninmenge pro Versuch (+ = $3,745 \times 10^{-7}$ g, ++ = $1,56 \times 10^{-5}$ g, o = lediglich Perfusion mit Tyrodelösung, oo = lediglich Infusion von 2,5 ml physiologischer Kochsalzlösung in die zufließende Tyrodelösung), t = zeitliche Dauer der Zufuhr in Minuten.

Diskussion

Methodische Probleme

Den meisten Autoren, die das Verhalten des intracellulären Kaliums unter dem Einfluß herzwirksamer Glykoside an Herzpräparaten in vitro untersuchten, wird von MÜLLER ⁴¹ der Vorwurf gemacht, daß sich die Herzen nicht im Kaliumgleichgewicht mit der umgebenden Badlösung oder der zufließenden Perfusionslösung befunden hätten: Während der Beobachtungszeit sei der K-Efflux nicht gleich dem K-Influx gewesen. Nach diesen Untersuchungen tritt der Gleichgewichtszustand an isolierten Trabekeln aus Schafs- und Kalbsherzen erst nach einer vier- bis fünfstündigen Inkubationszeit ein. Dies gilt aber auch nur unter der Bedingung, daß die verwendete Badlösung eine K-Konzentration von 4,05 mMol/l hat. Eine gesicherte Aussage über die Wirkung therapeutischer Glykosiddosen sei kaum möglich, wenn sich die Herzen nicht im Kaliumgleichgewicht befänden.

Dieser mangelnde Gleichgewichtszustand bei in-vitro-Untersuchungen von isolierten Herzpräparaten, die mit Salzlösungen perfundiert oder inkubiert wurden, wird in anderen Arbeiten berichtet: Während sich bei CARSLAKE u. WEATHERALL ¹⁴ an isolierten Kaninchenvorhöfen eine K-Aufnahme während einer Beobachtungszeit von 80 Minuten in den Herzmuskel ergab, fanden TUTTLE u. Mitarb. ⁵² sowie WITT u. TUTTLE ⁵⁷ eine Kaliumabgabe aus isolierten Kaninchenvorhöfen. Eine K-Verminderung fanden ebenfalls KAHN u. Mitarb. ²⁹ sowie VICK ⁵⁴ an perfundierten Meerschweinchenherzen und KANDA u. Mitarb. ³⁰ an perfundierten Froschherzen. KAHN u. Mitarb. ²⁹ konnten mittels radioaktiv markiertem Kalium nachweisen, daß diese Verminderung durch ein allmähliches Absinken des K-Influsses zustande kam.

Entgegen diesen Befunden scheinen sich die Meerschweinchenherzen in den Versuchen der vorliegenden Arbeit im Kaliumgleichgewicht befunden zu haben. Die Ursache für diesen Unterschied mag darin liegen, daß die K-Bestimmungen erst nach einer Äquilibrierungsphase von 1 bis 2 Stunden Dauer durchgeführt wurden. Die Ergeb-

nisse der Serie X zeigen, daß sich danach der Kaliumgehalt in der abfließenden Tyrodelösung während einer Beobachtungszeit von 30 Minuten nicht mehr änderte. Diese Befunde stimmen überein mit den Ergebnissen von SCHREIBER u. Mitarb.⁴⁹ an isolierten Meerschweinchenherzen, die nur während der ersten 30 Perfusionsminuten Kalium abgaben. Nach einer Perfusionszeit von 40 Minuten änderte sich der K-Gehalt im Herzmuskel nicht mehr signifikant.

Owohl sich die Herzen in der vorliegenden Untersuchung also im K-Gleichgewicht befanden, bestehen trotzdem Schwierigkeiten in der Interpretation der Ergebnisse, die allerdings anderer Art sind: Um die Versuchsdurchführung von GREEFF u. Mitarb.¹⁹, die die Glykoside und Genine in Aqua dest. und Äthanol gelöst hatten, möglichst genau nachzuahmen, wurde das zu infundierende Digitoxigenin nicht in Tyrode-, sondern in physiologischer Kochsalzlösung gelöst. Dadurch aber kam es in den Seriengruppen A und B der vorliegenden Arbeit bei einer Infusion von 0,26 ml Digitoxigeninlösung pro Minute und einem Durchfluß durch die Koronargefäße, der in den einzelnen Versuchen zwischen 3,0 und 5,4 ml/min schwankte, zu einer erheblichen Verdünnung des Kaliumgehaltes der zufließenden Tyrodelösung. Aus den Versuchen der Serie XI, in denen nur eine entsprechende Menge physiologischer Kochsalzlösung infundiert wurde, geht hervor, daß die stärkste Verdünnung eine Abnahme des K-Gehaltes in der zufließenden Tyrodelösung um 4,3 % in der 6. und 7. Infusionsminutè bewirkte. Auch während der übrigen Infusionszeit war die Verdünnung mit 3,5 bis 4,0 % noch deutlich ausgeprägt.

Wegen dieses Verdünnungseffektes ist eine qualitative Auswertung der Befunde aber nur begrenzt möglich. Eine genaue Aussage über die Stärke der aufgetretenen Verdünnung läßt sich in den einzelnen Serien nämlich nicht machen, da es nicht gelingt, den Durchfluß pro Minute in Beziehung zu setzen zu der Menge der infundierten Kochsalzlösung. Zwar sind beide Werte bekannt; mit unterschiedlichem K-Gehalt der Perfusionslösung ändern sich jedoch die transmembranen Kaliumaustauschmengen (CARMELIET¹³). Andererseits erwies es sich als unmöglich, den Verdünnungseffekt auf die Art auszugleichen, daß zu jeder Serie entsprechende Kontrollversuche durchgeführt wurden, indem digitoxigeninfreie Kochsalz-

lösung infundiert wurde. Es gelang nicht, in den Kontrollversuchen den gleichen mittleren Durchfluß zu erzielen, der in der entsprechenden Versuchsserie vorlag.

Die Verringerung des K-Gehaltes in der zufließenden Tyrodelösung machte sich auch an der Kontraktionsamplitude bemerkbar. Während der Kochsalzinfusion der Serie XI verringerte sich die Kontraktionshöhe des Herzmuskels um 27 %. Zwar erreichte sie auch nach der Beendigung der Infusion nur noch eine Höhe von 93 %; diese Erniedrigung am Ende der Versuchszeit entsprach aber dem normalen Verhalten. Die Serie X zeigt nämlich, daß sich die Kontraktionsamplitude von Herzmuskeln, die nur von Tyrodelösung durchströmt wurden, innerhalb der üblichen Versuchszeit von 30 Minuten um etwa 6 % auf 94 % erniedrigte. Eine solche allmähliche und beständige Abnahme der Kontraktionshöhe fanden auch MÜLLER⁴¹ an isolierten Trabekeln aus Schafs- und Kalbsherzen, die 3 bis 6 Stunden in Tyrodelösung gehalten wurden, und VICK⁵⁴ an isolierten, mit Krebs-Ringer-Lösung perfundierten Meerschweinchenherzen.

Ein weiterer, wenn auch nicht so gewichtiger Nachteil ergab sich aus der teilweise erheblichen Verringerung des Durchflusses durch die Koronargefäße unter Einfluß des Digitoxigenins, die auch von VICK u. KAHN⁵⁵ bei der Perfusion isolierter Meerschweinchenherzen unter Ouabaineinwirkung beobachtet wurde. Aus den Ergebnissen der Serie XI geht hervor, daß die Ursache dieses verringerten Durchflusses auf einer Digitoxigeninwirkung beruhen muß und kein Infusionsartefakt war. Da der Durchfluß innerhalb eines Versuches nicht um einen konstanten Betrag während der gesamten Infusionsperiode verringert war, sondern von Minute zu Minute meist unterschiedlich stark abnahm, können während der Infusion unterschiedlich hohe Digitoxigeninkonzentrationen in der zufließenden Tyrodelösung vorgelegen haben. So ist es durchaus möglich, daß auch im Bereich "therapeutisch" wirksamer Dosen vorübergehend eine toxische Wirkung an einigen gefäßnahen Herzmuskelbezirken entstand, wenn der Durchfluß zeitweilig stark vermindert war. Es läßt sich daher in diesen Versuchen keine strenge Trennung zwischen therapeutischen und toxischen beziehungsweise subtoxischen Konzentrationen durchführen.

Bei der Diskussion der einzelnen Versuchsserien, in denen Digitoxigenin infundiert wurde (Seriengruppen A und B mit den Versuchsserien I bis VI), muß daher beachtet werden, daß ohne die aufgetretene Verdünnung des Kaliumgehaltes in der zufließenden Tyrodelösung

- 1.) der während der Infusionsperiode in der abfließenden Tyrodelösung gemessene K-Gehalt etwa 3,5 bis 4,3 % höher liegen würde und
- 2.) der im Mechanogramm registrierte positiv inotrope Effekt stärker wäre.

Dies gilt nicht für die Versuche der Seriengruppe C (Serien VII bis IX), da in diesen Untersuchungen Digitoxigenin kurzfristig injiziert anstatt infundiert wurde.

Wirkung niedriger Digitoxigeninkonzentrationen auf den K-Gehalt

Die Befunde nach niedrigen Digitoxigeninkonzentrationen ($1,56 \times 10^{-5}$ g in 2,6 ml physiologischer Kochsalzlösung während 10 Minuten infundiert; Serien I und IV) sind nicht eindeutig. Bei einer Kaliumkonzentration der zufließenden Tyrodelösung von 2,68 mMol pro Liter (Serie I) kam es unter Einwirkung des Digitoxigenins nicht zu einer Erhöhung des K-Gehaltes in der abfließenden Perfusionslösung. Zwar lagen drei Mittelwerte gering über 100 %, doch diese Erhöhung ist so minimal, daß sie in den Bereich der methodisch bedingten Streuung fällt, zumal auch in der Vorperiode ähnliche Werte mehrmals auftraten. Eine Korrektur der Ergebnisse unter Berücksichtigung der entsprechenden Serie XI würde allerdings auf einen K-Verlust aus dem Herzmuskel hinweisen, der danach 3,5 bis 4,3 % betragen würde. Dabei scheint aber in diesen Versuchen schon eine subtoxische Wirkung vorgelegen zu haben, da 2 der 5 Versuche nach Beginn der Digitoxigenininfusion Irregularitäten bei deutlich vermindertem Durchfluß aufwiesen.

In den Parallelversuchen (Serie IV), die sich lediglich durch eine verdoppelte K-Konzentration in der verwendeten Tyrodelösung von den Versuchen der Serie I unterschieden, kam es dagegen unter

dem Einfluß des Digitoxigenins zu einer Kaliumaufnahme in das Herz von maximal 3,8 % in der 19. Versuchsminute. Während der übrigen Infusionszeit war die Aufnahme nicht so stark ausgeprägt, mit Werten zwischen 1,6 und 2,9 % jedoch immer noch deutlich. Eine Korrektur der Ergebnisse führt nicht dazu, daß ein K-Verlust aus dem Herzen angenommen werden muß; die Kaliumbilanz des Meerschweinchenherzens scheint sich unter diesen Versuchsbedingungen nicht zu ändern. Daher könnte angenommen werden, daß der aufgetretene positiv inotrope Effekt, der zu einer Erhöhung der Kontraktionsamplitude auf 125 % führte, nicht mit einer K-Abgabe aus dem Myokard verbunden war. Da Irregularitäten nur geringfügig in einem Versuch auftraten, kann diese Digitoxigeninkonzentration in dieser Serie als therapeutisch wirksam angesehen werden.

Auch die von anderen Autoren veröffentlichten Befunde über das Verhalten des myokardialen Kaliums unter der Einwirkung "therapeutisch" wirksamer Herzglykosiddosen sind sehr unterschiedlich. Eine Kaliumabgabe bei der Bestimmung der arteriovenösen K-Differenz im Plasma oder in der Perfusionslösung berichten BLACKMON u. Mitarb.⁴, BROWN u. Mitarb.⁸ und CAIRNS u. Mitarb.¹⁰ bei in-vivo-Untersuchungen am Hundeherzen, WOOD u. MOE⁵⁸ am Herzlungen-Präparat des Hundes, KANDA u. Mitarb.³⁰ am isolierten Froscherzen und GREEFF u. Mitarb.¹⁹, VICK⁵⁴ sowie VICK und KAHN⁵⁵ am isolierten Meerschweinchenherzen. Dieser Kaliumverlust des Herzmuskels war jedoch in fast allen Untersuchungen nur ein initialer, kurzfristiger Effekt, der nach KLAUS³¹ für die therapeutische Bedeutung sehr fragwürdig ist, da auftretende Veränderungen der Koronardurchblutung und der Herzfrequenz leicht eine K-Abgabe vortäuschen können. Hinzu kommt, daß meist eine lediglich in ihrer Endkonzentration therapeutische Dosis das Herz in kurzer Zeit erreichte, so daß durch das kurzfristige Anfluten anfänglich eine toxische Konzentration wirksam wurde. So fanden BROWN u. Mitarb.⁸ nur dann eine Kaliumabgabe aus dem Herzen bei der Bestimmung der arteriovenösen K-Differenz an narkotisierten Hunden, wenn höhere therapeutische Dihydro-Ouabainkonzentrationen injiziert wurden. Nach niedrigen therapeutischen Dosen zeigte sich demgegenüber eine Kaliumaufnahme in den Herzmuskel. HAGEN²¹ konnte bei gleicher Bestimmungsmethode

keine signifikanten Veränderungen an isolierten Kaninchenherzen nachweisen.

Wurde die Kaliumbestimmung direkt im veraschten Herzmuskel vorgenommen, so ergab sich in den Untersuchungen von KÜHNS³⁵ eine Kaliumverminderung, wenn bei in-vivo-Untersuchungen Tauben und Ratten über 2 bis 5 Wochen Digitoxin in therapeutischen Konzentrationen zugeführt wurde. Dagegen zeigte sich eine geringe K-Erhöhung, wenn Katzen lediglich einmal eine therapeutisch wirksame Digitoxindosis erhielten. Einen ebenfalls erhöhten K-Gehalt im veraschten Myokard nach therapeutischen Herzglykosidkonzentrationen fanden bei in-vivo-Untersuchungen BOYER u. POINDEXTER⁷ an Katzen und BOGATZKI u. STAUB⁶ an Ratten, HOLLAND u. Mitarb.²⁸ an isolierten, perfundierten Meerschweinchenherzen, HAGEN²¹ an perfundierten Kaninchenherzen und CARSLAKE u. WEA-THERALL¹⁴, TUTTLE u. Mitarb.⁵² sowie WITT u. TUTTLE⁵⁷ an isolierten Kaninchenvorhöfen.

Nach in-vivo-Versuchen an Hunden (CALHOUN u. HARRISON¹²), Kaninchen (GERTLER u. Mitarb.¹⁶), Katzen (WEDD⁵⁶) und Tauben (KANDA u. Mitarb.³⁰) ergab sich dagegen keine Veränderung des K-Gehaltes im veraschten Herzmuskel. Das gilt auch für in-vitro-Untersuchungen am Papillarmuskel der Katze (LEE³⁶ und LEE u. Mitarb.³⁷), am isolierten Meerschweinchenvorhof (KLAUS u. Mitarb.^{32,33,34}), am Rattenherz (REITER⁴⁵) und am Schildkrötenherz (WEDD⁵⁶).

Auch die Befunde nach Fluxmessungen mit radioaktiv markiertem Kalium unter Einwirkung therapeutischer Glykosiddosen sind uneinheitlich. Bei MÜLLER⁴¹ war der K-Gehalt in Trabekeln aus Schafs- und Kalbsherzen durch eine zunehmende, dosisabhängige Influxhemmung vermindert, während bei TUTTLE u. Mitarb.⁵³ isolierte Kaninchenvorhöfe einen erhöhten Kaliumgehalt durch einen verringerten K-Efflux und einen gleichzeitig verstärkten K-Influx aufwiesen. In den Untersuchungen von GRUPP u. CHARLES²⁰ an narkotisierten Hunden war der Kaliumgehalt nach niedrigen therapeutischen Ouabaindosen erhöht, da der Efflux stärker vermindert wurde als der Influx. Nach höheren therapeutischen Dosen war dagegen der Influx stärker gehemmt als der Efflux, so

daß daraus ein verminderter K-Gehalt resultierte. In den Versuchen von KLAUS u. Mitarb.^{32,33,34} hatten therapeutische Digitoxigenin- oder Strophanthinkonzentrationen keinen Einfluß auf den K-Efflux. Vorübergehend kam es lediglich zu einer leichten Influxsteigerung.

Eindeutiger sind die Ergebnisse nach Untersuchungen an insuffizienten Herzen. Der Kaliumgehalt im insuffizienten, unbehandelten Herzmuskel ist niedriger als im gesunden Myokard (BLISS u. ADOLPH⁵, CALHOUN u. Mitarb.¹¹, CLARKE u. MOSHER¹⁵). Wurde die Insuffizienz aber mit herzwirksamen Glykosiden behandelt, so normalisierte sich der im veraschten Herzmuskel von verstorbenen Patienten (CLARKE u. MOSHER¹⁵) und getöteten Hunden (BLISS u. ADOLPH⁵) gemessene K-Gehalt. Das bedeutet, daß in diesen Versuchen die Glykoside eventuell zu einer Erhöhung des myokardialen Kaliumgehaltes führten. Bei der Bestimmung der arteriovenösen Kaliumdifferenz bei Patienten mit Herzinsuffizienzen unterschiedlicher Genese konnten GONLUBOL u. Mitarb.¹⁷ während der Therapie mit Cedilamid keine signifikanten Veränderungen feststellen. Unter ähnlichen Bedingungen waren die Ergebnisse bei NAWATA⁴² nicht einheitlich. Eine kurzfristige, initiale Kaliumabgabe aus insuffizienten Herzen nach der Injektion therapeutischer Glykosiddosen wiesen BROWN u. Mitarb.⁹ beim Hund und HELLEMS u. Mitarb.²⁷ beim Menschen nach. Für diese beiden letzten Untersuchungen gilt aber ebenfalls, daß die K-Abgabe wahrscheinlich durch das kurzfristige Anfluten einer dann zunächst toxisch wirkenden Dosis bedingt wurde.

So liefern die vorliegenden Befunde und die bisher veröffentlichten Ergebnisse anderer Autoren noch keinen eindeutigen Beweis, ob Herzglykoside in therapeutisch wirkenden Konzentrationen eine Kaliumabgabe aus dem Myokard bewirken oder nicht. Allerdings ist es nach den bisher vorliegenden Befunden sehr wahrscheinlich, daß positiv inotrope Effekte durch Glykoside auch ohne K-Abgabe erzielt werden können, da dies von einer größeren Anzahl Untersucher berichtet wird und die Versuche der Serie IV dieser Arbeit ein solches Ergebnis ebenfalls wahrscheinlich erscheinen lassen.

Wirkung hoher Digitoxigeninkonzentrationen auf den K-Gehalt

Sicher geklärt ist die Wirkung toxischer Glykosiddosen auf den Kaliumgehalt des Herzmuskels: Es kommt zu einer dosisabhängigen K-Ver minderung im Myokard (1,2,4,12,14,19-22,24,26,28-30,32-37,43-45,47,50-53,55-57). Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit stimmen mit diesen Befunden überein. Steigende Digitoxigeninkonzentrationen führten zu einer zunehmenden Kaliumabgabe aus dem Meerschweinchenherzen, die aber immer dann stärker war, wenn die zufließende Tyrodelösung die niedrigere K-Konzentration von 2,68 mMol/l hatte (Tab.10). Diese Kaliumkonzentration wurde in den Versuchen der Serien II,III und VIII angewendet,wogegen in den Versuchen der Serien V, VI und IX die K-Konzentration mit 5,36 mMol/l doppelt so hoch war. Die Serien II und V, III und VI sowie VIII und IX unterschieden sich in der Durchführung ihrer Versuche jeweils nur durch diesen unterschiedlichen Kaliumgehalt in der verwendeten Tyrodelösung.

t	K	
	2,68	5,36
10	- 2,8	- 3,8
5	+ 6,3	- 1,5
2,5	+ 8,5	+ 2,6
0,17	+ 15,4	+ 3,8

Tabelle 10: Prozentuale Zunahme (+) oder Abnahme (-) des Kaliumgehaltes der aus isolierten, nach Langendorff perfundierten Meerschweinchenherzen abfließenden Tyrodelösung nach Zufuhr von $1,56 \times 10^{-5}$ g Digitoxigenin in Abhängigkeit von der Dauer der Digitoxigeninzufuhr (t in Minuten) und der Kaliumkonzentration der zufließenden Tyrodelösung (K in mMol/l). Der Verdünnungseffekt (s.S. 29 - 31) wurde nicht berücksichtigt.

Bei einer Verdoppelung der in den Serien I und IV in der Zeiteinheit wirksamen Digitoxigeninkonzentration durch Verringerung der Infusionsdauer um die Hälfte der Zeit bei gleichbleibender infundierter Gesamtdosis (Serie II) stieg der Kaliumgehalt in der abfließenden Perfusionslösung um maximal 6,3 % (Tab.10). Wurde die wirksame Konzentration in gleicher Weise nochmals verdoppelt (Serie III), so erhöhte sich der K-Gehalt um 8,5 %; und bei kurzfristiger Injektion der Gesamtdosis von $1,56 \times 10^{-5}$ g Digitoxigenin vergrößerte er sich um maximal 15,4 % (Serie VIII). Dabei traten in allen Versuchen Irregularitäten auf, die um so stärker waren, je schneller die Dosis in den einzelnen Versuchsserien den Herzen zugeführt wurde.

In den Parallelversuchen mit 5,36 mMol Kalium/l Tyrodelösung zeigte sich in Serie V eine geringe K-Verminderung im Perfusat (die nach Korrektur der Ergebnisse eine geringfügige K-Abgabe aus dem Myokard anzeigen würde), in Serie VI eine Erhöhung um maximal 2,6 % und in Serie IX um maximal 3,8 %. Deutlich ausgeprägte toxische Zeichen traten massiv nur in der Serie IX auf, wogegen in den übrigen beiden Versuchsserien lediglich in 3 der insgesamt 10 Versuche Irregularitäten erschienen.

Somit ergab sich, daß der Kaliumverlust aus dem Herzmuskel und das Auftreten toxischer Zeichen im Mechanogramm nicht nur von der Höhe der angewendeten Digitoxigeninkonzentration, sondern auch stark vom Kaliumgehalt der Perfusionslösung abhängig waren. Bei niedriger K-Konzentration waren Kaliumverlust sowie Häufigkeit, Stärke und Dauer der Irregularitäten wesentlich größer als bei höherer K-Konzentration in der Perfusionslösung. Eine Erhöhung des äußeren Kaliumgehaltes schützte also das Herz vor den toxischen Wirkungen des Digitoxigenins.

Ähnliche Ergebnisse berichten HOLLAND u. Mitarb.²⁸ von Versuchen an nach Langendorff perfundierten Meerschweinchenherzen, die mit höheren Lanatosiddosen behandelt wurden: Bei einer Kaliumkonzentration von 2,7 mMol/l in der verwendeten Lockelösung traten toxische Zeichen auf, wogegen sich nur positiv inotrope Effekte zeigten, wenn die K-Konzentration auf 5,4 mMol/l verdoppelt wurde. SCHREIBER u. Mitarb.⁴⁹ wiesen ebenfalls an perfundierten

Meerschweinchenherzen, die toxischen Ouabaindosen ausgesetzt wurden, nach, daß bei einer Kaliumkonzentration von 3,8 - 4,3 mÄq/l Perfusionslösung der intracelluläre K-Gehalt des Myokards signifikant erniedrigt war und in allen Versuchen Kontrakturen auftraten. Bei einer Erhöhung der Konzentration auf 5,0 - 5,5 mÄq/l ergab sich erst nach längerer Zeit ein Verlust an intracellulärem Kalium, wobei Kontrakturen nicht mehr in allen Versuchen beobachtet werden konnten. Wurde die Konzentration noch weiter auf 7,0 - 7,5 mÄq/l gesteigert, so blieb der K-Gehalt des Myokards unverändert und keines der untersuchten Herzen zeigte Kontrakturen. An isolierten Froschherzen fand SCHREIPER⁴⁸ sogar eine Erhöhung des intracellulären Kaliumgehaltes bei höherer äußerer Kaliumkonzentration, wogegen es zu einer Verminderung im Herzmuskel kam, wenn die äußere K-Konzentration niedrig war. Eine verringerte Sensibilität gegenüber Herzglykosiden bei erhöhtem extracellulären K-Gehalt fanden auch BAKER³ an isolierten Kaninchen- und Taubenherzen, HAZARD u. Mitarb.²⁵ an Meerschweinchenherzen, LEE u. Mitarb.³⁷ an Papillarmuskeln von Katzen, LOWN u. Mitarb.³⁹ an insuffizienten Patientener Herzen sowie MÜLLER an der Purkinjefaser des Schafsherzens⁴⁰ und an Trabekeln aus Schafs- und Kalbsherzen⁴¹.

In den meisten der vorliegenden Versuchsserien wird ein biphasisches Verhalten der K-Konzentrationen in der abfließenden Tyrodelösung sichtbar: Einer Kaliumerhöhung im Perfusat während oder kurz nach der Digitoxigenineinwirkung folgte eine Kaliumverminderung. Daraus ergibt sich, daß die Herzen unter der Einwirkung von Digitoxigenin verlorengegangenes Kalium anschließend wieder aufnahmen. Dieses Verhalten trat deutlich in Erscheinung in den Serien II, III, VI, VIII und IX, wogegen es in den Serien I und V nur schwach ausgebildet war und in der Serie IV nicht auftrat (dies könnte ebenfalls darauf hindeuten, daß unter den Versuchsbedingungen der Serie IV trotz deutlicher positiv inotroper Effekte kein Kalium aus dem Myokard abgegeben wurde). Eine Beziehung zwischen der durch die Geninzufuhr bedingten Kaliumabgabe und der sekundären Wiederaufnahme läßt sich bezüglich der Zeitdauer und der Höhe des veränderten K-Gehaltes in der abfließenden Perfusionslösung kaum herstellen. Allerdings scheint das biphasische Verhalten stärker ausgeprägt zu sein, wenn der K-Gehalt

in der verwendeten Tyrodelösung niedrig ist. Das gleiche biphasische Verhalten zeigte sich bei der Bestimmung der arteriovenösen Kaliumdifferenz an mit Herzglykosiden behandelten narkotisierten Hunden (BLACKMON u. Mitarb.⁴, BROWN u. Mitarb.⁸, CAIRNS u. Mitarb.¹⁰, HELLEMS u. Mitarb.²⁶). Nach toxischen Dosen fanden auch GREEFF u. Mitarb.¹⁹ an perfundierten Meerschweinchenherzen einen biphasischen Verlauf.

Wirkung einer niedrigen Digitoxigenindosis bei rascher Injektion

In der Serie VII wurden die Versuche mit der von GREEFF u. Mitarb.¹⁹ verwendeten Digitoxigeninkonzentration von $3,745 \times 10^{-7}$ g in 0,1 ml physiologischer Kochsalzlösung durchgeführt. Bei GREEFF u. Mitarb. war unter diesen Bedingungen (mit der Ausnahme, daß das Genin in Aqua dest. und Äthanol gelöst war) der K-Gehalt in der abfließenden Tyrodelösung für 3 Minuten erhöht, wobei das Maximum mit 3,3 % in der zweiten Minute nach der Injektion lag. Die Kontraktionsamplitude stieg um 21 % an. In den Versuchen der vorliegenden Arbeit war der Kaliumgehalt der abfließenden Perfusionslösung ebenfalls für 3 Minuten nach der Injektion mit einem Maximum in der zweiten Minute erhöht. Der K-Gehalt stieg allerdings nur um 1,6 %, und die Kontraktionsamplitude wurde nur um 12 % vergrößert. Diese quantitativ unterschiedlichen Ergebnisse beruhen wohl auf einem verschiedenen Durchfluß durch die Koronarien.

Der Verlauf der Kontraktionshöhen im Mechanogramm ist aber sehr auffällig: Der Anstieg um 12 % war nur in der ersten Minute nach der Injektion ausgebildet. Während der folgenden 5 Minuten verminderte sich die Kontraktionsamplitude zunächst auf die Ausgangshöhe von 100 %, um im Anschluß daran innerhalb von 12 Minuten allmählich wieder um 5 % anzusteigen. Während mit der ersten Kontraktionserhöhung ein geringer K-Verlust aus dem Herzen verbunden war, der anschließend innerhalb kurzer Zeit wieder rückgängig gemacht wurde, ging die zweite Steigerung der Kontraktionsamplitude ohne jede Veränderung des K-Gehaltes in der abfließenden Tyrode-

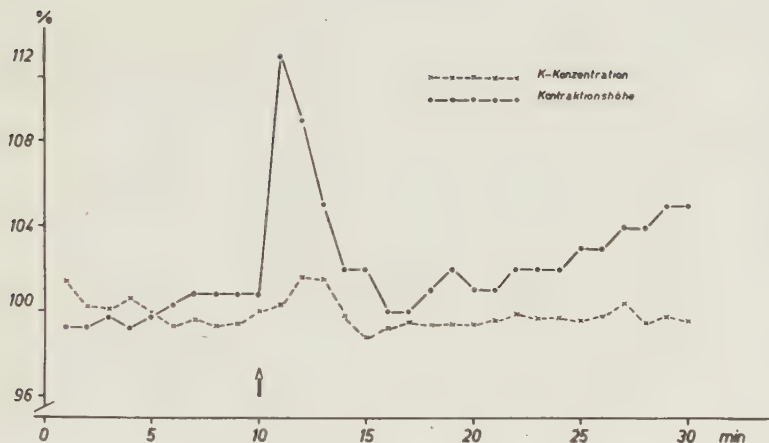


Abb.8: Änderung der Kaliumkonzentration der abfließenden Tyrodelösung und der auf einer Rußtrommel registrierten Kontraktionshöhe von isolierten, nach Langendorff perfundierten Meerschweinchenherzen nach kurzfristiger Injektion von $3,745 \times 10^{-7}$ g Digitoxigenin in die zufließende Tyrodelösung. Angabe jeweils in Prozent des entsprechenden Vorlaufmittelwertes (1.-10.Minute), der gleich 100 gesetzt wird. Kaliumkonzentration der zufließenden Tyrodelösung: 2,68 mMol/l. Der Pfeil markiert den Zeitpunkt der Digitoxigenininjektion.

lösung einher (Abb.8). Dieser zweite Anstieg ist besonders bemerkenswert, da man nach den Ergebnissen der Serie X erwarten würde, daß sich die Kontraktionskraft des Herzmuskels allmählich deutlich verringern müßte.

Dieses Verhalten der Kontraktionsamplituden läßt sich nur so erklären, daß die anflutende Digitoxigenindosis zunächst durch eine subtoxische oder toxische Wirkung an einigen gefäßnahen Herzmuskelbezirken einen K-Verlust bewirkte, der zeitlich mit einer stärkeren Zunahme der Kontraktionshöhe zusammentraf. Die zweite, geringere Vergrößerung der Kontraktionsamplitude trat erst ein, als sich das Digitoxigenin gleichmäßig im Myokard verteilt hatte und dann seine therapeutische Wirkung entfaltete, ohne daß dabei noch weiter Kalium abgegeben wurde. Das Verhalten der Kontraktionsamplitude in dieser Versuchsserie unterstützt damit sehr stark die Annahme, daß positiv inotrope Effekte nicht mit einer Kaliumverminderung im Myokard verbunden sein müssen.

Wirkung von Digitoxigenin auf die Kontraktionskraft

Die Auswertung der Mechanogramme der anderen Serien zeigt eine Steigerung der Kontraktionsamplituden in allen Versuchen, in denen Digitoxigenin zugeführt wurde. Dabei war die Zunahme der Kontraktionshöhe um so größer, je höher die wirksame Geninkonzentration war. Das bedeutet, daß bei einer insgesamt zugeführten Digitoxigeninmenge von $1,56 \times 10^{-5}$ g pro Versuch die Kontraktionsamplitude um so weniger anstieg, je länger die Zeitdauer der Zufuhr dieser Genindosis war (Tab.11). Die stärkste Steigerung zeigte sich bei kurzfristiger Injektion, die geringste bei Infusion der Dosis während 10 Minuten.

Die Zunahme der Kontraktionshöhe offenbart daneben eine starke Abhängigkeit vom Kaliumgehalt der zufließenden Perfusionslösung: Bei einer K-Konzentration von 2,68 mMol/l Tyrodelösung war die Vergrößerung der Amplitude jeweils fast genau doppelt so hoch wie in der vergleichbaren Parallelserie mit einer K-Konzentration von 5,36 mMol/l Perfusionslösung, sofern das Digitoxigenin infundiert

wurde (Tab.11). Auch hier scheint also eine höhere Kaliumkonzentration in der Perfusionslösung das Meerschweinchenherz vor den Wirkungen des Digitoxigenins zu schützen. Anders verhielt es sich, wenn die Dosis kurzfristig injiziert wurde: Unabhängig vom K-Gehalt der verwendeten Tyrodelösung war die Zunahme der Kontraktionskraft fast gleich.

t	K	
	2,68	5,36
10	48	25
5	118	58
2,5	126	67
0,17	138	141

Tabelle 11: Prozentuale Zunahme der Kontraktionsamplituden von isolierten, nach Langendorff perfundierten Meerschweinchenherzen nach Zufuhr von $1,56 \times 10^{-5}$ g Digitoxigenin in Abhängigkeit von der Dauer der Digitoxigeninzufuhr (t in Minuten) und der Kaliumkonzentration der dem Herzen zufließenden Tyrodelösung (K in mMol/l).

Zusammenfassung

An isolierten, nach der Langendorffmethode mit Tyrodelösung (carbogengesättigt, 37 Grad Celsius, K-Konzentration 2,68 oder 5,36 mMol/l) perfundierten Meerschweinchenherzen wurde die Wirkung von Digitoxigenin auf die Kaliumbilanz des Herzmuskels untersucht. Gleiche Gesamtdosen Digitoxigenin ($1,56 \times 10^{-5}$ g), gelöst in physiologischer Kochsalzlösung, wurden mit einer Infusionsgeschwindigkeit von 0,26 ml/min während variabler zeitlicher Dauer (2,5 bis 10 Minuten) in die dem Herzen zufließende Tyrodelösung infundiert oder (gelöst in 0,65 ml physiologischer Kochsalzlösung) innerhalb von 10 Sekunden in die zufließende Tyrodelösung injiziert. Die abfließende Tyrodelösung wurde in einzelnen Proben in Abständen von einer Minute aufgefangen. Aus ihnen wurden der Durchfluß durch die Koronargefäße und (flammenphotometrisch) der Kaliumgehalt bestimmt. Die Kontraktionshöhe des Herzens wurde mittels eines an seiner Spitze befestigten Schreibhebels auf einer Rußtrommel aufgezeichnet und anschließend ausgemessen. Als Kriterium einer therapeutischen Wirkung galt die Zunahme der Kontraktkraft des Herzens; Irregularitäten des Herzschlages und/oder Kontrakturen wurden als Zeichen einer toxischen Wirkung gewertet.

Die vorliegende Arbeit liefert folgende Ergebnisse:

- 1.) Mit steigenden Digitoxigeninkonzentrationen nimmt die Kontraktkraft des Herzmuskels zu.
- 2.) Unter Einfluß therapeutischer Digitoxigeninkonzentrationen verliert das Herz geringe Mengen Kalium, wenn die K-Konzentration der Tyrodelösung 2,68 mMol/l beträgt. Demgegenüber scheint kein K-Verlust aufzutreten, wenn die Tyrodelösung 5,36 mMol K pro Liter enthält.
- 3.) Toxische Digitoxigeninkonzentrationen bewirken eine mit steigender Geninkonzentration zunehmende Kaliumabgabe aus dem Herzmuskel.
- 4.) Steigerung der Kontraktkraft, Irregularitäten und Kaliumverlust aus dem Myokard sind wesentlich stärker ausgeprägt, wenn die zufließende Tyrodelösung die niedrigere K-Konzentration von 2,68 mMol/l enthält. Die höhere Kaliumkonzentration von 5,36 mMol/l schützt das Herz vor diesen Digitoxigeninwirkungen.

- 5.) Der Kaliumgehalt in der abfließenden Tyrodelösung zeigt ein biphasisches Verhalten: Einer Kaliumabgabe aus dem Herzen folgt anschließend eine Wiederaufnahme.
- 6.) Der Durchfluß durch die Koronargefäße wird unter Digitoxigenineinwirkung teilweise erheblich vermindert. Dadurch können unterschiedlich hohe Digitoxigeninkonzentrationen den Herzmuskel erreichen.
- 7.) Durch die Zufuhr des in physiologischer Kochsalzlösung gelösten Digitoxigenins in die dem Herzen zufließende Tyrodelösung wird deren K-Konzentration erniedrigt. Da sich die Erniedrigung, die 3,5 bis 4,3 % beträgt, nicht genau für jede Probe bestimmen läßt, sind quantitative Aussagen über das Verhalten des myokardialen Kaliums in den Versuchen, in denen das Genin infundiert wurde, nur annähernd möglich. Diese Einschränkung gilt nicht für die Versuche, in denen die Substanz injiziert wurde.
- 8.) Nach der kurzfristigen Injektion der auch von GREEFF u. Mitarb.¹⁹ angewendeten Digitoxigenindosis von $3,745 \times 10^{-7}$ Gramm folgt eine geringe, initiale Kaliumabgabe aus dem Herzen, die zeitlich mit einer rasch zurückgehenden Kontraktionssteigerung einhergeht. Nach einer Verringerung und einer dann folgenden Normalisierung des K-Gehaltes in der abfließenden Tyrodelösung schließt sich eine erneute Kontraktionssteigerung an, die von geringerer Höhe, aber wesentlich längerer Dauer als die erste Kontraktionszunahme ist. Es wird angenommen, daß die initiale, mit einem K-Verlust einhergehende Zunahme der Kontraktionskraft durch das rasche Anfluten der so toxisch wirkenden Digitoxigenindosis entsteht, wogegen die zweite, nach Normalisierung des K-Gehaltes in der abfließenden Tyrodelösung eintretende Steigerung der Kontraktionshöhe durch die dann therapeutisch wirkende Endkonzentration erzielt wird.

Viele Autoren berichten, daß positiv inotrope Effekte durch niedrige Dosen herzwirksamer Glykoside und Genine mit einem K-Verlust aus dem Myokard einhergehen. Die Befunde einiger anderer Autoren und die Ergebnisse dieser Arbeit sprechen jedoch dafür, daß nach niedrigen, therapeutisch wirksamen Dosen positiv inotrope Effekte möglich sind, ohne daß der Herzmuskel Kalium verliert. Demgegenüber bewirken toxische Dosen immer einen dosisabhängigen Kaliumverlust aus dem Herzmuskel.

Literaturverzeichnis

- 1.) ARESKOG, N.H.: Effects of two rapid acting cardiac glycosides on dog's heart-lung preparation. Acta physiol.Scand. 52, 139-149 (1962).
- 2.) ARESKOG, N.H.: Electrolyte effect of cardiac glycosides on dog's heart-lung preparation. Acta physiol.Scand. 55, 264-269 (1962).
- 3.) BAKER, J.B.E.: The influence of calcium and potassium ions on the toxicity of ouabain. Brit.J.Pharmacol. 2, 259-267 (1947).
- 4.) BLACKMON, J.R., H.K.HELLERSTEIN, L.GILLESPIE und R.M.BERNE: Effects of digitalis glycosides on the myocardial sodium and potassium balance. Circulat.Res. 8, 1003-1012 (1960).
- 5.) BLISS, H.A. und J.R.ADOLPH: Effect of acetyl strophanthin on myocardial electrolytes in dogs with congestive heart failure. J.Laborat.Clin.Med., S.Louis 58, 800-801 (1961).
- 6.) BOGATZKI, M. und H.STAUB: ATP-System und übriger Phosphatstoffwechsel im normalen und akut-insuffizienten Herzmuskel unter der Behandlung mit Herzglykosiden. Zschr.exper.Med. 127, 425-449 (1956).
- 7.) BOYER, P.K. und C.A.POINDEXTER: The influence of digitalis on the electrolyte and water balance of heart muscle. Amer. Heart J. 20, 586-591 (1940).
- 8.) BROWN, T.E., G.H.ACHESON und G.GRUPP: The saturated-lactone glycoside dihydro-ouabain: Effects on potassium balance of the dog heart. J.Pharmacol.Exper.Therap., Baltimore 136, 107-113 (1962).
- 9.) BROWN, T., G.GRUPP und G.H.ACHESON: Potassium balance of the dog heart: Effects of increasing heart rate and of pentobarbital and dihydro-ouabain. J.Pharmacol.Exper.Therap., Baltimore 129, 42-48 (1960).
- 10.) CAIRNS, A.B., W.D.LOVE und G.E.BURCH: The effects of acetyl-strophanthidin on the kinetics of potassium and Rb⁸⁶ in the myocardium of dogs. Amer.Heart J. 59, 404-441 (1960).
- 11.) CALHOUN, J.A., G.E.CULLEN, G.CLARKE und T.R.HARRISON: Studies in congestive heart failure. VI. The effect of overwork and other factors on the potassium content of the cardiac muscle. J.Clin.Invest. 9, 393-403 (1930).
- 12.) CALHOUN, J.A. und T.R.HARRISON: Studies in congestive heart failure. IX. The effect of digitalis on the potassium content of the cardiac muscle of dogs. J.Clin.Invest. 10, 139-144 (1931).
- 13.) CARMELIET, E.: L'influence de la concentration extracellulaire du K sur la perméabilité de la membrane de fibres de Purkinje du mouton pour les ions ⁴²K. Helvet.physiol.pharmacol.acta 18, C15-C16 (1960).
- 14.) CARSLAKE, M.C. und M.WEATHERALL: Changes in the sodium, potassium and chloride of rabbit auricles treated with ouabain. J.Physiol., London 163, 347-361 (1962).

- 15.) CLARKE, N.E. und R.E. MOSHER: The water and electrolyte content of the human heart in congestive heart failure with and without digitalization. *Circulation* 5, 907-914 (1952).
- 16.) GERTLER, M.M., J. KREAM, J.W. HYLIN, H. ROBINSON und E.G. NEIDLE: Effect of digitoxin- and quinidine on intracellular electrolytes of the rabbit heart. *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, N.Y. 92, 629-632 (1956).
- 17.) GONLUBOL, F., A. SIEGEL und R.J. BING: Effect of a cardiac glycoside (cedilanid) on the sodium and potassium balance of the human heart. *Circulat. Res.* 4, 298-301 (1956).
- 18.) GREEFF, K.: Zur Pharmakologie der herzwirksamen Glykoside. I. Die Wirkung der Glykoside auf den Stoffwechsel des Herzmuskels. *Klin. Physiol.* 1, 340-370 (1962).
- 19.) GREEFF, K., K. MENG und E. MOOG: Der Einfluß nichttoxischer und toxischer Konzentrationen herzwirksamer Glykoside auf die Kaliumbilanz isolierter Herzpräparate. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. u. Pharmak.* 244, 270-282 (1962).
- 20.) GRUPP, G. und A. CHARLES: Effect of ouabain and 3-acetyl-strophanthidin on potassium exchange in the dog heart in situ. *J. Pharmacol. Exper. Therap.*, Baltimore 142, 356-365 (1964).
- 21.) HAGEN, P.S.: The effects of Digilanid C in varying dosage upon the potassium and water content of rabbit heart muscle. *J. Pharmacol. Exper. Therap.*, Baltimore 67, 50-55 (1939).
- 22.) HAJDU, S.: Mechanism of staircase and contracture in ventricular muscle. *Amer. J. Physiol.* 174, 371-380 (1953).
- 23.) HAJDU, S. und E. LEONARD: The cellular basis of cardiac glycoside action. *Pharmacol. Rev.*, Baltimore 11, 173-209 (1959).
- 24.) HARRIS, A.S., J.E. FIRESTONE und R.A. LIPTAK: Relation of potassium ions in extracellular fluid to ectopic ventricular arrhythmias induced by k-strophanthoside. *Circulation* 12, 718-719 (1955).
- 25.) HAZARD, R., J. HAZARD und J. THOUVENOT: Influence de divers sels de potassium sur la toxicité de la digitaline sur le coeur de cobaye. *Arch. internat. pharmacodyn. therap.* 105, 33-48 (1956).
- 26.) HELLEMS, H.K., T.J. REGAN und F.N. TALMERS: Influence of acetyl strophanthidin on myocardial electrolyte exchange. *J. Clin. Invest.* 34, 915 (1955).
- 27.) HELLEMS, H.K., T.J. REGAN, F.N. TALMERS, R.C. CHRISTENSEN und T. WADA: The mode of action of acetyl strophanthidin on the failing human heart. *J. Clin. Invest.* 35, 710 (1956).
- 28.) HOLLAND, W.C., M.E. GREIG und C.E. DUNN: Factors affecting the action of lanatoside C on the potassium content of isolated perfused guinea pig hearts. *Amer. J. Physiol.* 176, 227-231 (1954).
- 29.) KAHN, J.B., E. EAKIN und D.E. LEVI: Effects of ouabain and calcium on potassium balance of isolated guinea pig ventricle. *Amer. J. Physiol.* 203, 1130-1134 (1962).
- 30.) KANDA, Z., A. SEKIYA, K. SAKAI, N. UENO und T. KAMEI: Studies on the potassium content of the heart muscle receiving k-strophanthin and the influence of potassium on the respiration of heart muscle. *Jap. J. Pharmacol.* 6, 105-114 (1962).

- 31.) KLAUS, W.: Neuere Aspekte über den Wirkungsmechanismus der Herzglykoside. Ztschr.nat.med.Grundlg.forsch. 2, 43-117 (1964).
- 32.) KLAUS, W., G.KUSCHINSKY und H.LÜLLMANN: Über den Zusammenhang zwischen positiv inotroper Wirkung von Digitoxigenin, Kaliumflux und intracellulären Ionenkonzentrationen im Herzmuskel. Naunyn-Schmiedeberg's Arch.exp.Path.u.Pharmak. 242, 480-496 (1962).
- 33.) KLAUS, W., G.KUSCHINSKY und H.LÜLLMANN: Über die Wirkung therapeutischer und toxischer Strophanthinkonzentrationen auf den Kalium-Flux und den Kalium- und Natriumgehalt von Herzmuskulatur. Klin.Wschr. 40, 823-824 (1962).
- 34.) KLAUS, W., G.KUSCHINSKY und H.LÜLLMANN: The influence of therapeutic and toxic concentrations of digitoxigenin on the K flux and the ion concentrations in isolated guinea pig auricles. Proc.1st int.Pharmacol.Meet.Stockholm 1961, Bd.3, S.211-218. Pergamon Press, Oxford/London/New York/Paris 1963.
- 35.) KÜHNS, K.: Digitalis und Elektrolytkonzentrationen des Herzmuskels. Bad Oeynhausener Gespräche, Bd.3, S.108-113. Springer, Berlin/Göttingen/Heidelberg 1959.
- 36.) LEE, K.S.: Relation of cations to the inotropic and metabolic actions of cardiac glycosides. Proc.1st int.Pharmacol.Meet. Stockholm 1961, Bd.3, S.185-201. Pergamon Press, Oxford/London/New York/Paris 1963.
- 37.) LEE, K.S., D.H.YU, D.I.LEE und R.BURSTEIN: The influence of potassium and calcium on the effect of ouabain on cat papillary muscles. J.Pharmacol.Exper.Therap., Baltimore 132, 139-148 (1961).
- 38.) LORD, E.: The use of range in place of standard deviation in the t-test. Biometrika 34, 41-47 (1947).
- 39.) LOWN, B., H.SALZBERG, C.D.ENSELBERG und R.E.WESTON: Interrelation between potassium metabolism and digitalis toxicity in heart failure. Proc.Soc.Exper.Biol.Med., N.Y. 76, 797-801 (1951).
- 40.) MÜLLER, P.: Kalium und Digitalistoxizität. Cardiologia, Basel 42, 176-188 (1962).
- 41.) MÜLLER, P.: Ouabain effects on cardiac contraction, action potential, and cellular potassium. Circulat.Res. 17, 46-56 (1965).
- 42.) NAWATA, Y.: The study on the myocardial potassium metabolism by the coronary sinus catheterization. Kyushu J.Med.Sci. 9, 218-235 (1958).
- 43.) RAYNER, B. und M.WEATHERALL: Digoxin, ouabain and potassium movements in rabbit auricles. Brit.J.Pharmacol. 12, 371-381 (1957).
- 44.) REGAN, T.J., F.N.TALMERS und H.K.HELLEMS: Myocardial transfer of sodium and potassium: Effect of acetyl strophanthidin in normal dogs. J.Clin.Invest. 35, 1220-1228 (1956).
- 45.) REITER, M.: Wirkung von Frequenz, Natriumgehalt und Strophanthin auf Kontraktionskraft und Alkaligehalt des Herzmuskels. Naunyn-Schmiedeberg's Arch.exp.Path.u.Pharmak. 227, 300-315 (1956).

- 46.) ROTHLIN, E. und M. TAESCHLER: Zur Wirkung der herzwirksamen Glykoside auf den Myokardstoffwechsel. Fortschr. Kardiol. 1, 189-239 (1956).
- 47.) SARNOFF, S. J., J. P. GILMORE, R. H. McDONALD, W. M. DAGGETT, M. L. WEISFELD und P. B. MANSFIELD: Relationship between myocardial K^+ balance, O_2 -consumption, and contractility. Amer. J. Physiol. 211, 361-375 (1966).
- 48.) SCHREIBER, S. S.: Potassium and sodium exchange in the working frog heart. Effects of overwork, external concentrations of potassium and ouabain. Amer. J. Physiol. 185, 337-347 (1956).
- 49.) SCHREIBER, S. S., M. ORATZ und M. A. ROTHSCHILD: Effect of ouabain on potassium exchange in the mammalian heart. Amer. J. Physiol. 200, 1055-1062 (1961).
- 50.) SHERROD, T. R.: Effects of digitalis on electrolytes of heart muscle. Proc. Soc. Exper. Biol. Med., N. Y. 65, 89-90 (1947).
- 51.) SULSER, F.: Die Wirkung von Herzglykosiden und Kalzium auf den Kaliumtransport im Herzmuskel. Experientia, Basel 15, 97-99 (1959).
- 52.) TUTTLE, R. S., P. N. WITT und A. FARAH: The influence of ouabain on intracellular sodium and potassium concentrations in the rabbit myocardium. J. Pharmacol. Exper. Therap., Baltimore 133, 281-287 (1961).
- 53.) TUTTLE, R. S., P. N. WITT und A. FARAH: Therapeutic and toxic effects of ouabain on K^+ fluxes in rabbit atria. J. Pharmacol. Exper. Therap., Baltimore 137, 24-30 (1962).
- 54.) VICK, R. L.: Effects of some steroid and nonsteroid lactones on potassium exchange and physiological properties of the isolated perfused guinea pig ventricle. J. Pharmacol. Exper. Therap., Baltimore 125, 40-48 (1959).
- 55.) VICK, R. L. und J. B. KAHN jr.: The effects of ouabain and veratridine on potassium movement in the isolated guinea pig heart. J. Pharmacol. Exper. Therap., Baltimore 121, 389-401 (1957).
- 56.) WEDD, A. M.: The influence of digoxin on the potassium content of rabbit muscle. J. Pharmacol. Exper. Therap., Baltimore 65, 268-274 (1939).
- 57.) WITT, P. N. und R. S. TUTTLE: Effects of ouabain on K and Na concentrations in resting rabbit auricles. Fed. Proc. 19, 123 (1960).
- 58.) WOOD, E. H. und G. K. MOE: Correlation between serum potassium changes in the heart-lung preparation and the therapeutic and toxic effects of digitalis glucosides. Amer. J. Physiol. 129, 499-500 (1940).

Lebenslauf

Am 20. Oktober 1941 wurde ich als Sohn des Orthopädie-Schuhmachermeisters Johann Joseph Zimmermann und seiner Ehefrau Klara geb. Klöckner in Köln geboren. Dort wurde ich zu Ostern 1948 in die katholische Volksschule "Machabäerstraße" eingeschult. Ab Ostern 1952 besuchte ich das städtische naturwissenschaftliche "Gymnasium am Hansaring" in Köln, an dem ich 1961 die Reifeprüfung bestand.

Im Anschluß daran begann ich an der Universität zu Köln mit dem Studium der Medizin. Nach zwei Semestern wechselte ich zur Johannes Gutenberg-Universität in Mainz, um nach der Ablegung der ärztlichen Vorprüfung im Herbst 1964 zunächst nochmals ein Semester in Köln zu studieren. Anschließend kehrte ich wieder an die Universität Mainz zurück. Hier möchte ich nach dem Wintersemester 1967/68 mein medizinisches Staatsexamen ablegen.

Mainz, den 16. Oktober 1967

Armin Zimmermann.

BAMBERGER FOTODRUCK · RUDOLF RODENBUSCH
8600 BAMBERG - Markusplatz 22 - Tel.: 0951/6 27 94